

physique

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JOSEPH DIAZ

INGÉNIEUR CHIMISTE E.N.S.C.M.
LICENCIÉ ÈS SCIENCES PHYSIQUES

SYNTHÈSES TOTALES

1^{RE} THÈSE : DE D-HOMO NOR-18 CÉTO-11 (12) STÉROÏDES

2^E THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues, le 13 juillet 1960, devant la Commission d'examen

MM. M. MOUSSERON, *Président.*

Mlle CAUQUIL,

C. CHALIN

Examineurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1960

Synthèses totales
de D-homo nor-18 céto-11(12) stéroïdes

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JOSEPH DIAZ

INGÉNIEUR CHIMISTE E.N.S.C.M.
LICENCIÉ ÈS SCIENCES PHYSIQUES

SYNTHÈSES TOTALES
1^{RE} THÈSE : DE D-HOMO NOR-18 CÉTO-11 (12) STÉROÏDES

2^E THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues, le 13 juillet 1960, devant la Commission d'examen

MM. M. MOUSSERON, *Président.*

Mlle CAUQUIL
C. CHALIN } *Examineurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1960

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DES SCIENCES

MM.

Doyen ... P. MATHIAS, Professeur de Zoologie et Biologie générale.

Professeurs honoraires ... R. JACQUES, J. PAVILLARD,
M. CASTERAS, E. CARRIÈRE,
E. TURRIÈRE, J. SOULA, G. DENIZOT.

Professeurs titulaires M. MOUSSERON, Chimie Organique.
L. EMBERGER, Botanique.
C. BOUHET, Physique.
P. CHATELAIN, Minéralogie et Cristallographie.
Mlle O. TUZET, Zoologie et Biologie animale.
Mlle G. CAUQUIL, Chimie Organique.
J. GRANIER, Physique.
J.-L. TROCHAIN, Botanique Coloniale.
G. COUCHET, Mécanique Supérieure.
J. SALVINIEN, Chimie Physique.
J.-P. KAHANE, Mathématiques pures.
Mlle A.-M. VERGNOUX, Physique.
J. AVIAS, Géologie.
P. SILBER, Chimie Minérale.
P. DIVE, Mathématiques.
P. VIELES, Chimie.
J. MOTTE, Biologie Végétale.
J. RABINOVITCH, Physique.

Professeurs sans chaire ... J. J. MOREAU, Mathématiques.
E. KAHANE, Chimie Biologique.
R. JACQUIER, Chimie.
R. JOUTY, Physique.
C. CHALIN, Physique.
Mlle RENAUDIE, Mathématiques.

Maîtres de Conférences ... B. CHARLES, Mathématiques.
R. NOZERAN, Botanique.
R. LAFONT, Physique.
J. JULLIEN, Chimie.
A. CASADEVALL, Chimie.
Y. ASSENMACHER, Physiologie.
J. FALGUEIRETTES, Minéralogie.
J. REMY, Géologie.
C. ROUMIEU, Mathématiques.
PERETTI, Physique.
L. EUZET, Zoologie.
MATTAUER, Géologie.
P. CAILLON, Physique.
M. LEFRANC, Mathématiques.
M. TOURNÉ, Chimie.

Secrétaire honoraire J. DUBOIS.

Secrétaire ROUQUAIROL



A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences

Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier

Membre Correspondant de l'Académie des Sciences

A MADEMOISELLE LE PROFESSEUR CAUQUIL

Professeur à la Faculté des Sciences

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHALIN

Professeur à la Faculté des Sciences



AVANT - PROPOS

Avant d'aborder l'exposé de ce travail, je tiens à exprimer ma respectueuse gratitude envers Monsieur le Professeur MOUSSERON qui m'a fait l'honneur de m'accepter au nombre des chercheurs de son laboratoire. La haute qualité de son enseignement a largement contribué à ma formation personnelle. Son dynamisme et son enthousiasme scientifique resteront toujours pour moi un exemple.

Qu'il trouve dans cette thèse l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie vivement Mademoiselle le Professeur CAUQUIL pour son enseignement et l'honneur qu'elle me fait en jugeant ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur CHALIN qui a bien voulu accepter de siéger à ce jury et qui a aimablement guidé la réalisation de mon second sujet.

Ce travail a été réalisé sous la direction de Monsieur le Docteur WINTERITZ, Maître de Recherches au C.N.R.S. Il m'a initié à la chimie organique et m'a fait profiter de ses immenses connaissances pratiques et théoriques. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude.

Mes remerciements s'adressent également à tous les Professeurs de la Faculté des Sciences et de l'École qui ont contribué par leur enseignement à ma formation scientifique,

Mes camarades de laboratoire sont assurés de toute ma sympathie pour l'atmosphère de franche et cordiale amitié qu'ils ont su faire régner dans le laboratoire. Grâce à eux la réalisation de ce travail a été rendue agréable.

Ma reconnaissance va également vers le Centre National de la Recherche Scientifique, dont l'aide matérielle a permis de mener à bien cette thèse.

Le personnel et la direction de l'imprimerie de la Charité se sont chargés avec soin et rapidité de l'impression de cette thèse. Je les remercie bien vivement.

J. D.

INTRODUCTION

Nous nous sommes proposés de réaliser la synthèse de produits polycycliques apparentés aux stéroïdes et possédant une fonction oxygénée sur les atomes de carbone 11 ou 12 du noyau stéroïde.

Utilisation de la réaction de Diels-Alder dans la synthèse totale de stéroïdes.

La plupart des stéroïdes naturels ont vu leur synthèse élaborée ces dernières années. Nous signalerons en particulier les synthèses totales de l'équilénine par BACHMANN [1] et JOHNSON [2], de l'œstrone par BACHMANN [3], MIESCHER [4] et JOHNSON [5], de la testostérone par JOHNSON [6]. Ces synthèses font appel à des réactions de cyclisation intramoléculaire.

Nombreux sont les auteurs qui ont utilisé la réaction de DIELS-ALDER pour l'élaboration de structures polycycliques apparentées aux stéroïdes. C'est ainsi que WOODWARD [7] a synthétisé un produit hydronaphtalénique (le *cis* dicéto-1,4 méthoxy-2 méthyl-10 Δ -2,6 hexahydronaphtalène) à partir duquel il a construit les cycles manquants. En suivant une voie parallèle, SARETT [8, 9] a réussi la synthèse totale de la cortisone.

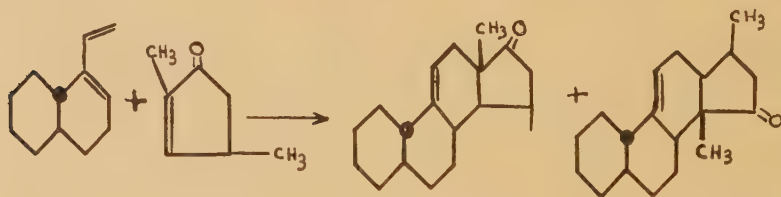
L'utilisation de diènes de la série hydronaphtalénique (dérivés du vinyl-1 naphtalène) permet l'introduction en une seule étape des noyaux A et B préformés. Le diénophile est choisi de sorte à permettre (après addition sur le diène) la construction ultérieure du cycle D. Il est également possible d'introduire en une seule étape le cycle D préformé en utilisant un diénophile de la série du cyclopentène.

DANE et ses collaborateurs ont été les premiers à utiliser cette voie. Ils ont en particulier condensé le vinyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène avec l'anhydride maléique [10], la benzoquinone [10], la cyclopenténone [11] et le méthyl-5 cyclopentène dione-1,3 [12]. Ces auteurs ont réussi la synthèse d'un isomère structural de l'œstrone [12] dont la nature exacte a été établie plus tard par SINGH [13].

Les travaux de DANE ont été repris et complétés par la suite, en particulier par BACHMANN [14] qui a réussi la synthèse d'un isomère structural de l'œstrone [15] et d'un intermédiaire important dans la synthèse totale de l'isoéquilénine [16] par HEER et MIESCHER [17], par l'école de NAZAROV [18, 19, 20, 21, 22] (ils ont en particulier réussi la synthèse d'un stéréoisomère de la méthyl-15 Δ -8 androstène dione-3,17) [23] et par GADDIS et BUTZ [24]. Nous signalerons enfin la récente synthèse de l'œstrone réalisée en utilisant cette voie par JOHNSON, ROBINS et WALKER [25].

L'étude des travaux précédents permet de dégager un résultat essentiel ; la condensation d'un diène de la série hydronaphtalénique avec un diénophile non symétrique (substituants différents de part et d'autre de la double liaison) conduit infailliblement au mélange des deux isomères structuraux, et leur séparation dans tous les cas s'est avérée laborieuse. L'isomère non naturel bien souvent prédomine dans le milieu réactionnel.

A titre d'exemple nous signalerons la condensation suivante due à NAZAROV [20] :



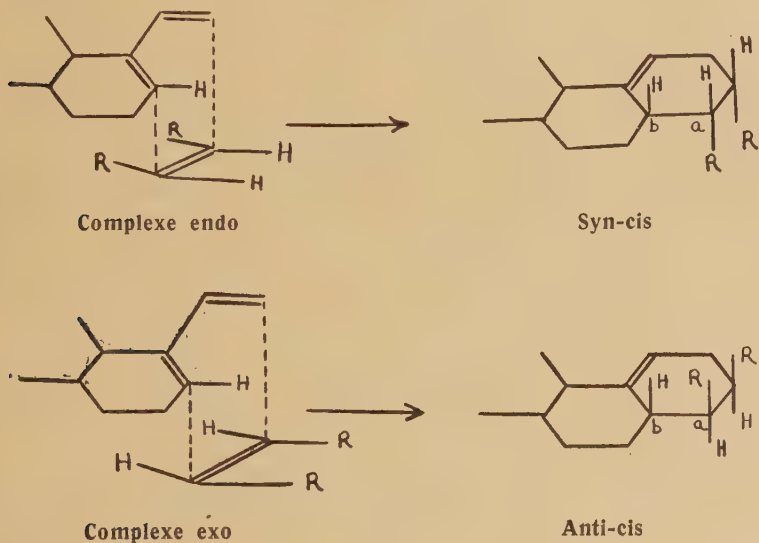
Rappels sur la stéréochimie de la réaction de Diels-Alder

Le stéréochimie de cette réaction étant fort bien connue, nous allons nous borner à préciser sur quels critères nous nous sommes fondés pour établir la structure stérique de nos produits d'addition.

Parmi les trois règles d'ALDER [26, 27, 28] (le *cis* principe, la règle du schéma général d'orientation et le principe de la conservation de la configuration du diène), seule la deuxième règle prête à discussion. En effet avant réaction les molécules vont se placer dans des plans parallèles et dans une position telle qu'il y ait accumulation maximum des doubles liaisons, ainsi, c'est le produit d'addition endo

qui au départ est favorisé. Par contre on sait que la sélectivité de la synthèse diénique diminue avec l'augmentation de la température [29] à cause, d'une part de l'agitation thermique qui gêne l'établissement du schéma général d'orientation et, d'autre part, à cause de la plus grande stabilité thermodynamique du composé d'addition exo. Ainsi le composé endo par chauffage, soit seul (à l'état fondu), soit en solution aura tendance à engendrer le composé exo [30, 31] (du moins il s'établira un équilibre entre les deux formes). Par conséquent, au cours des synthèses diéniques effectuées dans des conditions énergiques il faudra s'attendre à la formation prépondérante sinon unique d'isomère exo. Par contre, lorsque la réaction est conduite à basse température, ce sera le produit endo qui se trouvera favorisé.

Dans le cas d'un diène alicyclique de la série hydronaphtalénique condensé avec un diénophile symétrique on a les deux possibilités suivantes :



La nomenclature adoptée est celle utilisée par JOHNSON dans la série des perhyphénanthrènes [32] :

Isomère endo $\longrightarrow$ H en *a* et *b* d'un même côté du plan de la molécule = syn
 » exo $\longrightarrow$ H en *a* et *b* de part et d'autre du plan de la molécule = anti

cette dénomination reste valable si un des H est remplacé par un méthyl.

Introduction d'une fonction oxygénée sur les carbones 11 ou 12 d'un stéroïde.

Les stéroïdes naturels présentant une fonction oxygénée sur les carbones 11 ou 12 sont très importants (hormones cortico-surrénales, acides biliaires, etc...), aussi les mémoires relatifs à l'introduction d'une telle fonction sont nombreux. La cyclisation intramoléculaire a permis à ROBINSON [33] la synthèse du méthyl éther de la nor-18 céto-11 équilénine et, à NASIPURI [34], celle d'un composé possédant le squelette de la nor-18 D-homo céto-11 équilénine. L'oxydation à un stade déterminé de la synthèse a permis à JOHNSON [35, 36] l'obtention du dl dihydroxy-3 β , 11 β androstanone-17. SARETT a réussi la synthèse totale de la cortisone [37, 38, 39, 40] en utilisant dès les premières étapes de la synthèse un composé oxygéné en position favorable.

Les différentes techniques précédentes manquent de généralité. Elles sont spécifiques de la série envisagée. Ainsi la méthode qui aura servi à la préparation d'un céto-11 stéroïde ne sera pas valable pour l'obtention d'un céto-11 stéroïde d'une autre série.

Le travail qui va être exposé est la généralisation à la série hydronaphtalénique d'une étude très poussée qui avait été conduite dans ce même laboratoire par WINTERITZ et BALMOSSIÈRE [45, 46, 47]. Ils avaient montré que les acétates d'énol de l'acétyl-1 cyclohexène (acétoxy-1 diène) et de l'aldéhyde cyclohexylidène acétique (acétoxy-2 diène) sont des diènes qui se condensent facilement avec les diénophiles classiques (anhydride maléique et citraconique, benzoquinone, dérivés acryliques, etc...). Par la suite les travaux d'ANSELL et BROOKS [43], de NAZAROV [44] et de FAVORSKAYA [41, 42] ont confirmé ces résultats. La fonction acétoxy ainsi introduite dans le système polycyclique est aisément convertible en fonction cétone ou alcool, tandis que le cours stéréochimique de la réaction de DIELS-ALDER est suffisamment bien connu pour qu'il soit possible d'assigner avec une certaine confiance une configuration bien définie aux produits de la réaction.

La technique que nous proposons permet l'introduction systématique d'une fonction oxygénée sur les carbones 11 ou 12. Elle est générale, car les produits polycycliques synthétisés par cette voie pourront appartenir à différentes familles suivant la structure de l'acétoxy-diène (noyau A aromatique ou non) ou du diénophile. Nous nous sommes en particulier limités à la série de l'œstrone (noyau A aromatique et convenablement substitué). Nous avons étudié les condensations des acétates d'énol de l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène, de l'acétyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène (acétoxy-1 diènes) et de l'aldéhyde méthoxy-6 tétralylidène-1 acétique (acétoxy-2 diène) avec la benzoquinone et l'anhydride maléique. Ces deux diénophiles sont symétriques et susceptibles de permettre la cons-

truction ultérieure du cycle D. La benzoquinone en particulier va nous conduire à des dérivés de la nor-18 D-homo œstrone (oxygénée en 11 ou 12) à partir desquels il est possible d'atteindre la structure de l'œstrone en s'engageant dans la voie utilisée par JOHNSON, ROBINS et WALKER à propos de la synthèse totale de l'œstrone [25]. La construction du noyau D à partir d'un produit d'addition avec l'anhydride maléique est plus malaisée. Il est toutefois possible de suivre une voie parallèle à celle qu'a utilisé BACHMANN lors de la synthèse totale de l'équilénine [1, 15, 16].

L'exposé de notre travail se décomposera en deux parties bien distinctes :

Dans une première partie nous décrirons les nouvelles techniques de synthèses que nous avons mis au point au sujet de la préparation de l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène et de l'acétyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène. Ensuite nous étudierons l'action du bromure d'éthoxy éthyryl magnésium sur la méthoxy-6 tétralone-1. Cette voie nous a permis la synthèse de l'aldéhyde méthoxy-6 tétralylidène-1 acétique.

Dans une deuxième partie nous nous proposons d'étudier les condensations de l'(acétoxy-1 vinyl)-1 dihydro-3,4 naphthalène, de l'(acétoxy-1 vinyl)-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène et de l'(acétoxy-2 vinyl)-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène avec la benzoquinone et l'anhydride maléique. Les produits obtenus avec la benzoquinone ont en particulier été l'objet d'une étude approfondie.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

SYNTHÈSES DE L'ACÉTYL-1 DIHYDRO-3,4 NAPHTALÈNE ET DE L'ACÉTYL-1 MÉTHOXY-6 DIHYDRO-3,4 NAPHTALÈNE

I. — Synthèses de l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène.

A **Généralités.** — L'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène est décrit dans la littérature. Il a été préparé par BIRCH et ROBINSON [48] en utilisant l'action du diméthyl-zinc sur le chlorure de dihydro-3,4 naphthoyle-1. MUKERJI [49, 50] de son côté l'a préparé en faisant réagir le diméthyl-cadmium sur ce même chlorure d'acide. La difficulté essentielle réside dans la préparation de l'acide dihydro-3,4 naphthoïque-1. Cet acide est connu depuis longue date, mais aucune des techniques fournies par la littérature ne permet son obtention en quantités suffisantes.

Nous avons essayé de le préparer en utilisant la méthode de FIESER et HOLMES [51] (Tableau A). Le produit de départ est le γ -phényl butyrate d'éthyle, qui après condensation avec l'oxalate d'éthyle suivie d'une décarboxylation en milieu acide conduit à l'acide α -céto δ -phényl valérique. L'ester éthylique de ce dernier après cyclisation par l'acide sulfurique 65 % conduit à l'acide dihydro-3,4

naphtoïque. A partir de 166 g de γ -phényl butyrate d'éthyle nous sommes parvenus à préparer 3 g de cet acide. Le rendement de l'estérification de l'acide α -cétol δ -phényl valérique s'est révélé être très inférieur à celui qui est indiqué par les auteurs américains.

L'ancienne technique de SOWINSKI [52] bien que séduisante a priori, s'est révélée à l'usage d'un emploi malaisé. Cet auteur réduit l'acide naphtoïque-1 par l'amalgame de sodium, et obtient l'acide dihydro-1,4 naphtoïque labile dont le traitement basique (reflux 3 h avec la soude diluée) lui a fourni l'acide dihydro-3,4 naphtoïque-1 stable. Nous avons essayé de reproduire cette réaction et dans tous les cas nous obtenons un mélange d'acides, même après un traitement énergique à la soude. Ce n'est qu'avec un rendement dérisoire que nous sommes parvenus à isoler l'acide dihydro-3,4 naphtoïque-1 pur ($F = 110-112^\circ$) par cristallisation fractionnée. BRAUDE [53] a également réussi la synthèse de cet acide avec un rendement de 12 % par carbonatation du lithien du chloro-1 dihydro-3,4 naphthalène. BIRCH et ROBINSON [48] ont signalé que ce produit n'était pas accessible en soumettant le méthoxy-6 hydroxy-1 éthylnyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène à l'action du complexe trifluorure de bore-éther (réarrangement de RUPE). Cette technique a toutefois permis l'introduction d'un groupement acétyl α - β éthylnique dans de nombreux cas particulièrement en série stéroïde [48, 54, 55, 56, 57].

C'est dans l'intention de préparer d'importantes quantités d'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène que nous avons étudié plusieurs voies d'accès à cette cétone à partir de composés facilement accessibles.

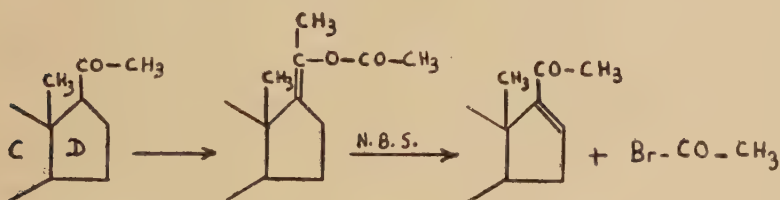
B) Premiers essais de synthèses. — Nos premiers efforts ont porté sur la réduction du cyclo acétal de l'acétyl-1 naphthalène (I). L'hydrogénation par l'alcool-sodium suivant une technique analogue à celle qui est utilisée pour la préparation de la tétralone-2 [60] conduit à un mélange de produits carbonylés que nous ne sommes pas parvenus à identifier avec certitude. Le même résultat négatif est obtenu si on soumet l'acétal (I) à l'action de l'alcool isoamylique-sodium. Si on utilise l'amalgame de sodium comme agent de réduction on récupère intact le cyclo acétal initial.

BRAUDE a préparé un certain nombre de cétones α - β éthylniques en faisant réagir des aldéhydes acycliques sur des lithiens vinyliques, les carbinols résultant étant oxydés par le bioxyde de manganèse. Il a en particulier étudié l'action de l'acroléine sur les lithiens du chloro-1 cyclohexène [61, 62] et du chloro-1 cycloheptène [63]. Nous pensions en faisant réagir l'acétaldéhyde sur le lithien du chloro-1 dihydro-3,4 naphthalène, et en oxydant le carbinol résultant, obtenir l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène. Nous nous sommes heurtés à de trop fortes difficultés techniques lors de la préparation de ce lithien [53]. Aussi cette voie a été abandonnée.

UNGADE et MORISS [64] après avoir bromé par le brome l'acide décahydronaphtoïque-1 en position 1, ont déshydrohalogéné ce dernier et obtenu l'acide α - β éthylénique correspondant. Nous avons essayé d'appliquer cette technique à l'acide tétrahydro-1,2,3,4, naphthoïque-1. Un produit bromé (IV) est aisément isolé du milieu réactionnel. La considération des résultats de microanalyse (de IV et de son amide) nous permet d'assurer la présence d'un atome de brome par molécule. Le composé (IV) a résisté à tous nos efforts de déshydrohalogénéation (action de la pyridine ou de la diméthylaniline à ébullition sous reflux), ce qui est incompatible avec une position 1 de l'halogène. Nous pensons que la bromation a donné lieu à une réaction de substitution sur le noyau aromatique .

C) Première synthèse de l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène (IX) (Tableau B).

DJERASSI [65] a montré que l'action du N-bromosuccinimide sur l'acétate d'énol d'un 20-céto stéroïde conduit non pas à la formation d'un dérivé 21-bromo comme on pourrait s'y attendre, mais à l'introduction d'une double liaison en 16-17. Il a en particulier préparé par cette voie le Δ^{16} diacétoxy-3 α , 12 α céto-20 pregnène à partir du Δ^{17} tracétoxy-3 α , 12 α , 20 pregnène.



En ce qui concerne le mécanisme de cette réaction, DJERASSI tout en affirmant qu'il reste obscur, suggère une bromation initiale sur le carbone C₁₆ suivie d'une rupture de la double liaison avec production de bromure d'acétyle et de composé carbonyle α - β éthylénique.

Nous nous sommes inspirés de cette technique pour réaliser la synthèse de l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène. Il faut au préalable préparer l'acétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène afin de soumettre son acétate d'énol à l'action du N-bromosuccinimide.

Notre produit de départ est l'acide naphthoïque-1 obtenu par carbonatation du magnésien du bromo-1 naphthalène [66]. La réduction de l'acide naphthoïque-1 par l'alcool isoamylique-sodium (à l'ébullition sous reflux) suivant la technique décrite par UNGADE et MORISS [64] conduit à l'acide tétrahydro-1,2,3,4 naphthoïque (III). Le rendement de cette réaction après purification du produit est

très modeste (50 %). Mais l'état de pureté du produit est excellent, ce qui est indispensable pour les étapes suivantes. Le chlorure de tétrahydro-1,2,3,4 naphthoyle-1 (V) est obtenu par action directe du chlorure de thionyle sur l'acide, et après distillation il est soumis à l'action du diméthyl-cadmium. On obtient dans ces conditions l'acétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène (VI) avec un rendement de 72 %. Ce rendement est légèrement supérieur à celui de NEWMAN et O'LEARY [67] et le point de fusion de sa semi-carbazone est très voisin de celui qui est indiqué par les auteurs américains [67]. Le spectre I.R. présente l'absorption caractéristique d'une cétone non conjuguée [ν (C=O) = 1705 cm^{-1}] et l'absorption en lumière U.V. ($\lambda_{\text{alc. max.}}$ 275 $\text{m}\mu$; $\log \epsilon = 2,68$) est également en accord avec une telle structure.

L'acétate d'énol de l'acétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène a un comportement assez capricieux en ce qui concerne sa préparation. La considération des spectres U.V. et I.R. des produits de la réaction nous a permis de mettre au point la technique qui convenait le mieux à sa synthèse.

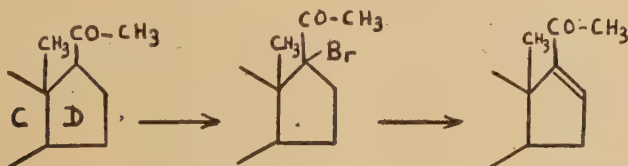
Si on utilise comme agent d'acétylation l'acétate d'isopropényle en présence d'acide para-toluènesulfonique (suivant la technique décrite dans la partie expérimentale), quel que soit le temps de reflux, on obtient comme produit de la réaction un mélange contenant 8 % d'acétate d'énol (calcul effectué à partir de l'absorption U.V.). Le rendement peut être porté à 18 % si on utilise comme catalyseur l'acide sulfurique concentré. C'est l'anhydride acétique (en présence d'acide para-toluènesulfonique comme catalyseur) qui s'est révélé être le meilleur agent d'acétylation. En effet après un reflux de 8 h la quasi totalité de (VI) a été transformée en son acétate d'énol (VII). L'inconvénient de la méthode est son faible rendement (43 %) (production d'importantes quantités de produits de polymérisation). Après une distillation fractionnée très soignée on obtient un composé liquide jaune pâle dont le spectre I.R. [ν (C=O ester) = 1750 cm^{-1}] est absolument exempt la bande cétonique du produit initial. L'absorption en lumière U.V. présente un maximum très intense à 250 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,9$) caractéristique d'un système conjugué, ce qui est conforme avec la structure (VII) (si l'énolisation s'était effectuée vers le méthyle du groupement acétyl on n'aurait pas observé la présence d'un système conjugué).

Nous avons ensuite étudié l'action du N-bromosuccinimide en utilisant juste la quantité stoechiométrique de produit bromé par rapport à (VII), afin d'éviter qu'un excès de N-bromosuccinimide ne réagisse une deuxième fois sur le produit de la réaction en donnant un produit bromé en position-4 (en α du noyau aromatique). Le solvant utilisé est le tétrachlorure de carbone et la réaction est suffi-

samment énergétique pour s'amorcer toute seule, sans l'aide de composés peroxygénés (promoteurs de radicaux libres). Les spectres I.R. [$\nu(\text{C}=\text{O}) = 1675 \text{ cm}^{-1}$] et U.V. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 232 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,51$) du produit de la réaction démontrent la présence d'un composé carbonylé α - β éthylénique. Le spectre I.R. en particulier est entièrement superposable à celui d'un échantillon d'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène (IX) préparé suivant la technique de BIRCH et ROBINSON [48]. La DNP a un point de fusion qui correspond à celui qui est indiqué par les auteurs anglais ($F = 119-121^\circ$). Il en est de même en ce qui concerne la semi-carbazone. Le spectre U.V. de la DNP ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 376 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,39$) est caractéristique d'un composé carbonylé α - β éthylénique. Le rendement est de 56 % à partir de l'acétate d'énol (VII), et l'état de pureté du produit très satisfaisant.

D) Deuxième synthèse de l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène (IX) (Tableau B).

La technique précédente présente le double inconvénient d'être d'une part assez malaisée à conduire (en particulier en ce qui concerne la distillation fractionnée de l'acétate d'énol) et d'autre part le rendement de cette synthèse est loin d'être satisfaisant. Nous avons essayé de mettre au point une deuxième technique de préparation en utilisant comme produit de base la cétone saturée (VI). Pour introduire la double liaison 1,2 la méthode la plus simple, a priori, consiste à placer un halogène en position 1 et à soumettre ensuite le produit à une déshydrohalogénéation en milieu basique. Un grand nombre de réactions de ce type sont décrites dans la littérature, particulièrement en série stéroïde. MARKER et CROOKS [68, 69] ont préparé le bromo-17 pregnanol-3 β céto-20 en bromant directement par le brome l'acétate du pregnanol-3 β céto-20. Le brome tertiaire ainsi introduit est très mobile et la déshydrohalogénéation conduit au composé éthylénique correspondant.

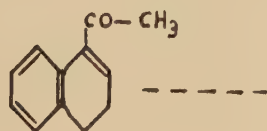
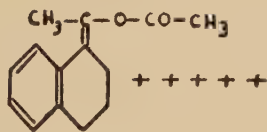
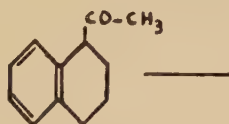
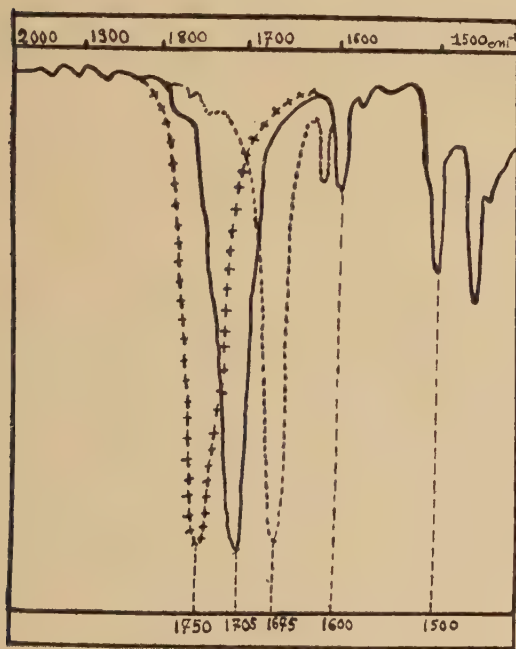
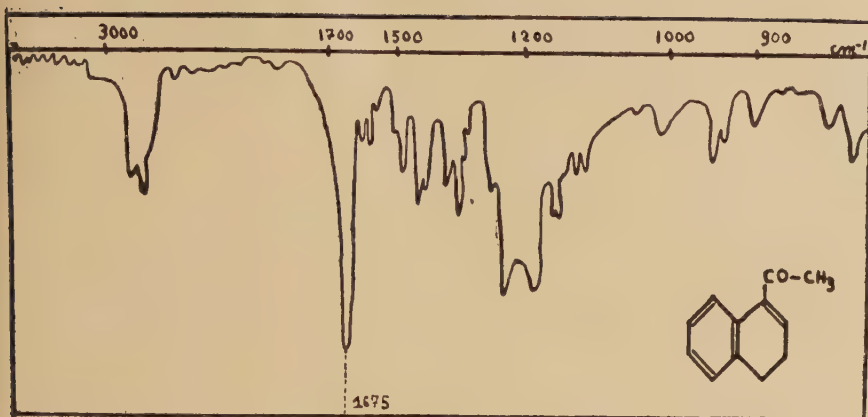


Dans le cas de l'acétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène, cette technique ne semble pas applicable pour deux raisons ; d'abord, les auteurs précités signalent la formation de produit bromé sur le méthyl du groupement acétyl et ensuite, nous avons vu que la bromation directe de l'acide tétrahydro-1,2,3,4 naphthoïque-1 conduit à un pro-

duit de substitution sur le noyau aromatique. Il est fort probable qu'il en sera de même en ce qui concerne la cétone (VI). Il est donc indispensable d'utiliser un agent d'halogénéation qui ne réagisse pas sur le cycle aromatique.

Mlle TCHOUBAR a utilisé avec succès le chlorure de sulfuryle pour introduire un chlore tertiaire en position α d'une cétone ; elle a ainsi préparé le chloro-1 acétyl-1 cyclohexane [70], la chloro-1 dicyclohexyl cétone [71] et signalé l'introduction d'une double liaison, par déshydrohalogénéation d'une cétone α chlorée à halogène tertiaire sous l'action de la diéthylamine [72].

L'étude de la chloration de l'acétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène nous a montré que l'utilisation d'un solvant à haut point d'ébullition était indispensable. En effet si l'éther de pétrole ($E = 37-45^{\circ}$) est employé comme solvant, la réaction n'est que partielle, même en présence d'un fort excès de chlorure de sulfuryle. Par contre, elle est totale à la température d'ébullition du cyclohexane, en utilisant un très léger excès d'agent d'halogénéation (10 % en plus de la quantité théorique). Le chloro-1 acétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène (VIII) est un produit instable, fumant à l'air et non distillable. Il précipite à froid le nitrate d'argent en milieu hydro-alcoolique, ce qui confirme la présence d'un halogène très mobile. Ce produit brut, traité par la diméthylaniline à l'ébullition sous reflux conduit à l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène (IX) avec un excellent rendement (67 % à partir de VI). Les spectres I.R. et U.V. de ce composé sont entièrement superposables aux spectres correspondants de la cétone éthylénique (IX) obtenue soit par bromation de l'acétate d'énol, soit par la méthode de BIRCH et ROBINSON. En ce qui concerne le point de fusion de la DNP une anomalie est à signaler. Le produit obtenu suivant la première technique donne une DNP dont le point de fusion ($F = 119-121^{\circ}$) correspond à celui qui est fourni par BIRCH et ROBINSON. La cétone (IX) préparée suivant la technique de ces auteurs nous a donné une DNP dont le point de fusion ($F = 153-154^{\circ}$) est différent mais correspond par contre au point de fusion de la DNP du produit cétonique synthétisé suivant la deuxième technique ($F = 154-155^{\circ}$). Ce résultat ne peut s'interpréter que par l'existence de deux formes de DNP. La littérature fournit d'ailleurs des exemples où différentes variétés de DNP sont obtenues à partir d'un même composé carbonylé [73] (polymorphisme ou isomérisation syn-anti). La considération du tableau suivant ne permet aucun doute sur l'identité de structure entre ces trois composés.



	I.R. ν (C=O)	$\lambda_{\text{alc. max.}}$	$\log \varepsilon$	D.N.P. F	$\lambda_{\text{CHCl}_3 \text{ max.}}$	$\log \varepsilon$	S C
IXa	1675 cm^{-1}	232 $\text{m}\mu$	4,41	153-155° *	376 $\text{m}\mu$	4,39	199-200°
IXb	1675 cm^{-1}	231 $\text{m}\mu$	4,43	119-121°	376 $\text{m}\mu$	4,39	195-197°
IXc	1675 cm^{-1}	232 $\text{m}\mu$	4,42	153-155°	376 $\text{m}\mu$	4,40	196-197°

(*) Littérature [48]. F = 119-120°.

- a = préparé selon BIRCH et ROBINSON [48].
- b = préparé par action du N-bromosuccinimide sur (VII).
- c = préparé par déshydrohalogénéation de (VIII).

En conclusion, compte tenu des difficultés de manipulation et des rendements la deuxième technique de préparation de l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène (déshydrohalogénéation de VIII) est nettement supérieure à la première.

II. — Synthèse de l'acétyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène.

A) **Généralités.** — Cette cétone a été synthétisée par BIRCH et ROBINSON [48]. Sa préparation à partir de l'aldéhyde m-méthoxy benzoïque nécessite 14 étapes. Ces auteurs opèrent en deux séries de réactions. Une première série conduit à la préparation du (méta-méthoxy phényl)-3 iodo-1 propane [74, 75, 76] qui en 5 étapes fournit l'acide méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthoïque-1. L'action du diméthyl-zinc sur le chlorure d'acide permet d'obtenir l'acétyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène (XV). 100 g de produit iodé ont permis à ces auteurs la préparation de 4,4 g de cétone éthylénique, et il ne sera pas nécessaire d'insister pour préciser que cette technique longue et compliquée n'est pas du tout appropriée à la préparation de quantités importantes de cette cétone.

Il nous a semblé logique, pour réaliser cette synthèse, d'essayer d'étendre à cette série, les techniques qui ont été utilisées avec succès pour la préparation de l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène. Il est donc indispensable d'introduire le substituant méthoxy en position 6 dès le départ, c'est-à-dire au niveau de l'acide naphthoïque-1. La pre-

mière difficulté à laquelle nous nous sommes heurtés est la préparation de l'acide méthoxy-6 naphthoïque-1 dont la synthèse s'est avérée délicate et laborieuse.

Cet acide peut être synthétisé suivant la technique de BURENANDT [77]. Le produit de départ est l'acide de CLÈVE qui permet la synthèse de l'iodo-1 méthoxy-6 naphthalène. L'action du cyanure cuivreux sur ce dernier conduit au nitrile correspondant dont la saponification permet l'obtention de l'acide méthoxy-6 naphthoïque-1 [78]. Cette synthèse nécessite huit étapes. Cet acide peut également être obtenu à partir bromo-1 méthoxy-6 naphthalène [79], mais ce produit bromé est encore plus difficile à préparer que le produit iodé. Nous avons préféré utiliser la méthode de PRICE et ENOS [80] qui permet d'obtenir cet acide en une seule étape, par condensation de l'acide furoïque-2 sur l'anisol en présence de chlorure d'aluminium. Le rendement de cette réaction est très faible (8 % en produit pur à partir de l'acide furoïque) et la purification très délicate. Il faut en particulier estérifier l'acide brut, distiller l'ester, et régénérer l'acide par saponification de l'ester. On obtient dans ces conditions un produit de très haute pureté.

B) Synthèse de l'acétyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène (XV) (Tableau B).

Il faut au préalable se procurer l'acétyl-1 méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène. Nous avons utilisé une voie tout à fait parallèle à celle qui a servi à la préparation de son homologue inférieur non substitué en position 6.

L'hydrogénation de l'acide méthoxy-6 naphthoïque par l'alcool isoamylique en présence de sodium, conduit à l'acide tétrahydro-1,2,3,4 méthoxy-6 naphthoïque-1 (XI) [80] avec un rendement de 60 %. Les constantes physiques de ce produit et de ses dérivés (anilide et sel de S-benzyl) correspondent entièrement avec les données de la littérature [80]. Si on soumet (XI) à l'action du chlorure de thionyle en milieu benzénique et en présence de pyridine, on obtient le chlorure d'acide correspondant (XII) qui est distillé (Rt = 90 %). Le diméthyl-cadmium en suspension dans l'éther, réagit facilement sur le chlorure d'acide pour donner l'acétyl-1 méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène (XIII) avec un rendement de 52 %. Cette cétone n'est pas décrite dans la littérature. Ses spectres I.R. [ν (C=O) = 1710 cm^{-1} et ν (=C-O-CH₃) = 1250 cm^{-1}] et U.V. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ = $280\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,31$) sont compatibles avec la structure qui lui est attribuée. Le produit a également été homologué par ses DNP et semicarbazone.

L'halogénéation en position 1 par le chlorure de sulfuryle qui avait donné d'excellents résultats dans la série précédente ne nous

a pas permis de synthétiser l'acétyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène (XV) à partir de la cétone saturée (XIII). Nous nous sommes en effet heurté à l'impossibilité de déshydrohalogéner le produit résultant de l'action du chlorure de sulfuryle sur la cétone (XIII). Les spectres I.R. et U.V. indiquent l'absence totale de cétone conjuguée dans le produit final.

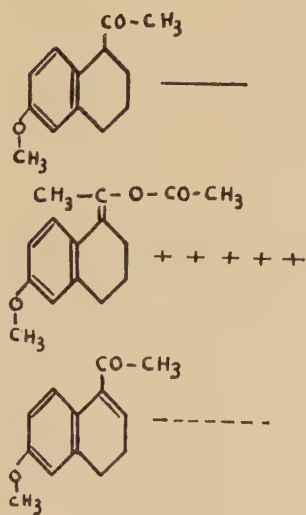
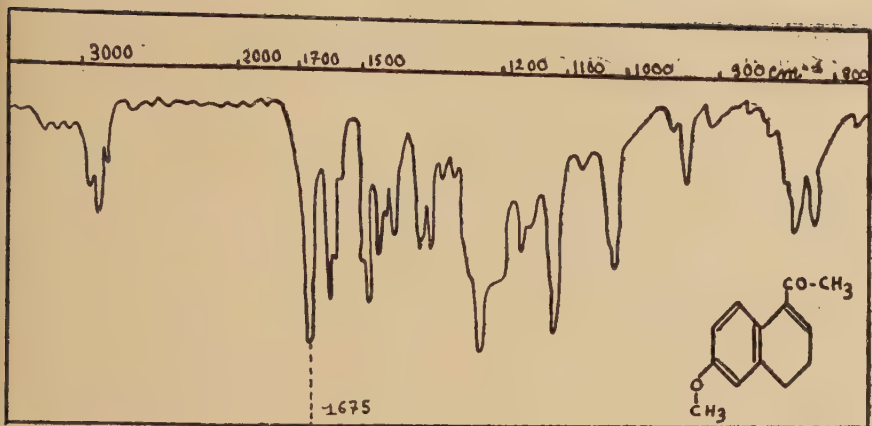
La technique de DJERASSI [65] (bromation de l'acétate d'énol par le N-bromosuccinimide) donne dans cette série des résultats intéressants.

L'acétate d'énol de l'acétyl-1 méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène (XIV) a été obtenu en utilisant la réaction d'échange entre l'acétate d'isopropényle et le produit carbonylé. La réaction est conduite en utilisant l'acide para-toluènesulfonique comme catalyseur [81, 82].

La considération des spectres I.R. [ν (C=O ester) = 1755 cm^{-1} , absence de bande carbonylée à 1710 cm^{-1}] et U.V. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 227\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4.45$) permettent d'assurer la présence d'un système conjugué et d'une fonction acétate dans la molécule (XIV). (L'énolisation ne s'est donc pas effectuée vers le méthyle du groupement acétyl.)

Le N-bromosuccinimide (en suspension dans le tétrachlorure de carbone) réagit sur l'acétate d'énol (XIV) (en utilisant juste la quantité stoechiométrique de produit bromé afin d'éviter toute halogénéation en position 6) en donnant l'acétyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène (XV) avec un rendement de 85 %. La cétone (XV) présente une forte bande d'absorption en lumière I.R. à 1675 cm^{-1} (cétone α - β éthylénique). Le spectre U.V. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 230\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4.51$) est caractéristique d'un système conjugué. Cette cétone a été homologuée par ses DNP et semi-carbazone. Cette dernière en particulier a un point de fusion qui correspond à celui qui est indiqué par BIRCH et ROBINSON [48].

La comparaison des spectres I.R. de la série de l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène (IX) et de la série de l'acétyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène (XV) permet d'émettre la constatation suivante : l'introduction d'un substituant méthoxy en position 6 provoque une augmentation considérable de l'intensité des bandes d'absorption caractéristiques du noyau benzénique (1500 , 1580 , 1600 cm^{-1}).



CHAPITRE II

SYNTHÈSE DE L'ALDÉHYDE MÉTHOXY-6 TÉTRALYLIDÈNE-1 ACÉTIQUE

I. — Introduction

Cet aldéhyde n'est pas décrit dans la littérature et la mise au point de sa préparation a été malaisée. Ce n'est qu'après un grand nombre d'essais infructueux que nous sommes parvenus à élaborer une technique de préparation convenable.

Le produit de départ qui s'impose pour effectuer une telle étude est la méthoxy-6 tétralone-1. Utilisé dans les synthèses totales de composés polycycliques il est connu depuis 1922 [83]. La première technique de préparation est due à BURNOP et ses collaborateurs [84] (le produit de départ étant l'acide tétraline sulfonique-6). Diverses modifications ont été apportées par la suite par BACHMAN [85], SWENK et PAPA [86] et surtout G. STORK [87]. C'est grâce à la modification trouvée par ce dernier que cette cétone est devenue accessible en quantités notables. Le produit de départ est le β -méthoxy naphthalène qui conduit par hydrogénation sélective d'un seul noyau aromatique [87] à la méthoxy-6 tétraline dont l'oxydation par l'acide chromique engendre la méthoxy-6 tétralone-1.

II. — Essais de synthèse.

La littérature fournit un grand nombre d'exemples d'obtention d'aldéhydes α - β éthyléniques à partir d'une fonction cétone.

A) HYDROLYSE ACIDE D'ÉTHERS ALCOYLIDÉNIQUES.

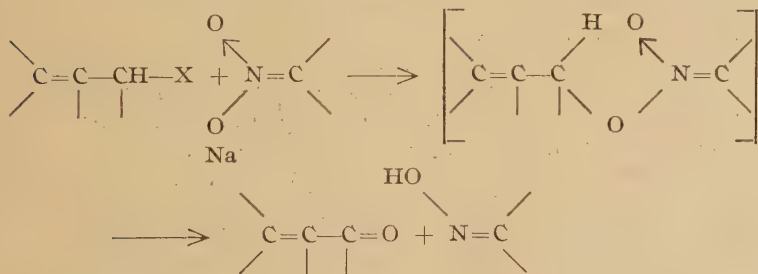
BALMOSSIÈRE [88] a réalisé la synthèse de l'aldéhyde cyclohexylidène acétique en faisant réagir l'éthyl-vinyl éther sur l'acétal de la cyclohexanone en présence du complexe fluorure de bore-éther. Le (diéthoxy-2,2 éthyl)-1 éthoxy-1 cyclohexane formé est soumis à une hydrolyse acide. On obtient dans ces conditions l'aldéhyde avec un rendement acceptable. Divers auteurs ont couramment utilisé cette technique, en particulier, COPENHAVER [89] prépare la vitamine A à partir de la β ionone. HOAGLIN et HIRSCH [90] ont réalisé la synthèse d'un certain nombre d'aldéhydes insaturées dans le but de faire une étude du mécanisme réactionnel, tandis que de leur côté ISLER et ses collaborateurs [91] ont obtenu le β carotène à partir de la β ionone.

Nous n'avons pas pu appliquer cette technique à la méthoxy-6 tétralone-1, car nous nous sommes heurtés à l'impossibilité d'obtenir son acétal méthylique.

B) ACTION DU DÉRIVÉ POTASSIQUE DE L'ISONITROPROPANE SUR UN DÉRIVÉ BROME ALLYLIQUE.

C'est une technique qui au départ n'avait été appliquée qu'aux halogénures de benzyle [92], mais dont l'emploi a été généralisé par ISLER et ses collaborateurs [93]. Ils ont en particulier synthétisé le citral à partir du linalol et l'aldéhyde triméthyl-2,6,6 cyclohexylidène acétique.

La réaction peut être représentée par le schéma suivant :



Le nitro ester intermédiaire est très instable, et sa décomposition s'effectue avec production du composé carbonylé α - β désaturé et de l'oxime de l'acétone.

Cette voie nous a permis la synthèse de l'aldéhyde cyclohexylidène acétique (XIX) [94] (Tableau C). L'éthynyl-1 cyclohexanol-1 résultant de l'action de l'acétylure de sodium sur la cyclohexanone dans l'ammoniac liquide [95], a été hydrogéné à la pression atmosphérique en présence du catalyseur de LINDLAR [96]. (C'est un catalyseur au $\text{Pd}/\text{CO}_3\text{Ca}$, mais dont l'activité a été réduite par l'addition d'une quantité appropriée d'acétate de plomb. Sa sélectivité est améliorée par l'introduction d'une trace de quinoléine dans le milieu réactionnel), en vinyl-1 cyclohexanol-1 (XVII). Ce dernier est traité par le tribromure de phosphore en utilisant la technique des auteurs suisses [93]. Le produit bromé allylique (XVIII) qui résulte de cette réaction, sous l'action du sel de potassium de l'isonitropropane en solution dans le diméthylformamide conduit à l'aldéhyde cyclohexylidène acétique avec un rendement convenable (50 %). Les dérivés de cet aldéhyde (DNP et SC) ont des constantes physiques qui sont en accord avec les données de la littérature [88, 97, 98]. Le spectre U.V. de la DNP ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 383 \text{ m}\mu$; $\log \varepsilon = 4,41$) confirme la présence d'un composé carbonylé α - β éthylénique.

Nous avons réalisé la synthèse précédente dans l'espoir de pouvoir étendre cette technique au vinyl-1 ol-1 méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène (XX) afin d'obtenir l'aldéhyde méthoxy-6 tétralylidène-1 acétique (XXVII).

Les auteurs qui ont réalisé la synthèse du vinyl carbinol (XX) sont fort nombreux, car par déshydratation il fournit le vinyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène qui est un diène de première importance dans la synthèse de produits polycycliques de la série de l'oestrone. La technique la plus couramment utilisée consiste à préparer le carbinol acétylénique et à soumettre ce dernier à une hydrogénation sélective qui conduit au vinyl carbinol. La préparation de ce carbinol acétylénique est délicate. L'action directe de l'acétylure de sodium ou de potassium sur la méthoxy-6 tétralone-1 s'est avérée inefficace [99] ou peu rentable [100]. Le bromure d'éthynyl-magnésium permet la synthèse de faibles quantités de ce composé [101, 102, 103, 104]. Un brevet récent [105] a mis au point cette synthèse. La technique consiste à faire réagir l'acétylure de lithium sur la méthoxy-6 tétralone-1 en opérant dans une bombe en présence d'ammoniac liquide et à température ambiante. Cette voie a permis à ROBINS et WALKER [106] la synthèse d'importantes quantités de ce composé.

Nous avons obtenu directement ce vinyl carbinol (XX) en faisant réagir le chlorure de vinyl magnésium sur la méthoxy-6 tétralone-1, suivant la technique de NORMANT [102, 108] (magnésien effectué dans le tétrahydrofuranne). De son côté NAZAROV a obtenu le même produit par action du bromure de vinyl magnésium sur la même cétone [109].

Le vinyl carbinol (XX), obtenu avec un rendement de 66 %, a été identifié par son spectre d'absorption dans l'infrarouge [ν (OH) = 3600 cm^{-1} et absence de la bande carbonylée du produit initial].

Nos différents essais d'obtention d'un produit halogéné à partir de (XX) ont échoué. L'action du tribromure de phosphore quelles que soient les conditions de la réaction conduit à des produits de décomposition de la molécule. L'action directe de l'acide bromhydrique gazeux et à froid suivant la technique utilisée par NAZAROV [110], à propos de la bromation du vinyl-1 trans-décàl-1, conduit à un produit halogéné très instable qui se décompose à la température ambiante.

C) RÉARRANGEMENT ACÉTIQUE D'UN VINYL CARBINOL.

Le réarrangement acétique d'un vinyl carbinol permet d'aboutir à l'acétate de l'alcool allylique. L'oxydation de l'alcool permet d'obtenir un aldéhyde α - β insaturé. C'est ainsi que DIMROTH [98] a synthétisé l'aldéhyde cyclohexylidène acétique et le trans décalylidène-1 acétaldéhyde. Divers réarrangements de ce type ont été effectués en série stéroïde, en particulier SÉRINI a obtenu le Δ -17 allo-pregnène diol-3,21 à partir du vinyl-17 iso androstane-diol-3,17 [111]. Nous avons essayé d'appliquer cette technique au vinyl carbinol (XX), mais ce dernier ne supporte pas le traitement à l'anhydride acétique, car il se déshydrate dans les conditions de la réaction et le diène qui en résulte, très instable, polymérise instantanément.

III. — Synthèse de l'aldéhyde méthoxy-6 tétralylidène-1 acétique.

Nous sommes parvenus à cette synthèse avec des rendements intéressants grâce à la nouvelle technique de préparation de l'éthoxy acétylène récemment publiée par NAZAROV [112]. Les importantes quantités d'éther acétylénique ainsi obtenues nous ont permis l'étude approfondie de la réaction entre l'éthoxy acétylène et la méthoxy-6 tétralone-1.

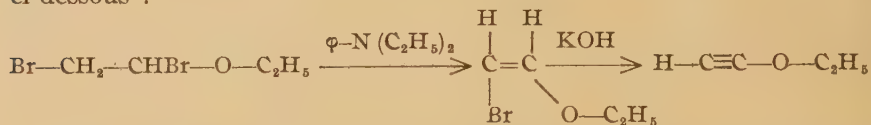
A) PRÉPARATION DE L'ÉTHOXY ACÉTYLÈNE.

Ce produit est connu depuis une vingtaine d'années environ [113, 114, 115]. De nombreuses techniques de préparation sont proposées par la littérature. Trois types de réactions sont susceptibles de permettre sa synthèse :

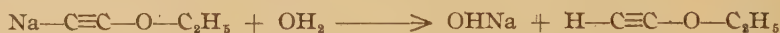
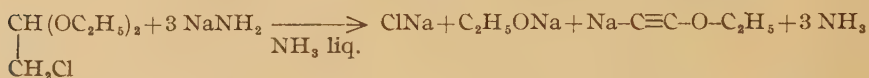
1) A partir du bromo-1 éthoxy-2 éthylène. L'action de la potasse en poudre (90-100°) et sous pression normale permet la préparation de faibles quantités de ce composé [113, 116]. Le produit bromé

peut être obtenu soit par action du zinc sur le dibromoacétal [113], soit par action de la diétylaniline sur le dibromo-1,2 éthoxy éthane [115, 116].

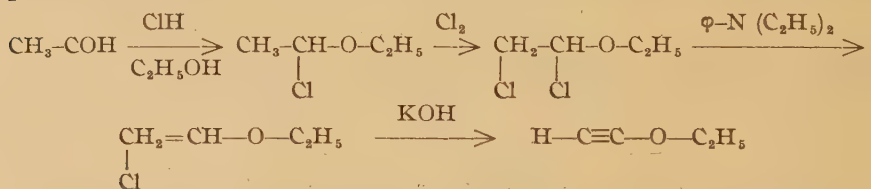
Cette technique dite méthode de FAVORSKIÏ est schématisée ci-dessous :



2) Par l'action de l'amidure de sodium sur le diétyl acétal chloro-acétaldéhyde [117]. Cette réaction est difficile à conduire (on opère dans l'ammoniac liquide) et dangereuse (le sel de sodium de l'éthoxy acétylène est particulièrement pyrophorique).



3) La méthode d'ARENS [118]. La conduite de cette synthèse semble délicate et, à l'exception de l'école hollandaise, elle ne semble pas très utilisée.



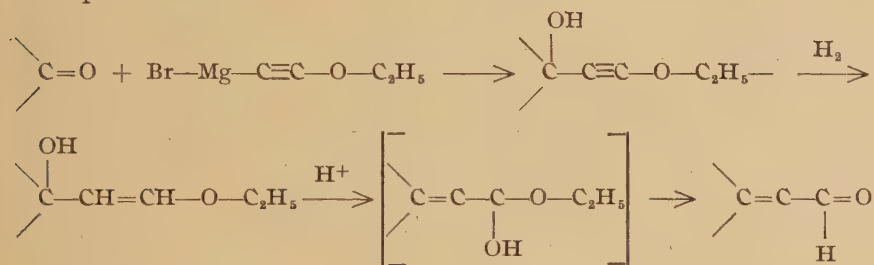
4) La nouvelle méthode de NAZAROV [112] est une modification de la technique de FAVORSKIÏ, le principe reste le même. La première déshydrohalogénéation (du produit dibromé) par la diétylaniline est conduite sous vide et en l'absence de tout solvant. La deuxième débromation est également effectuée sous pression réduite (action de la potasse). Dans ces conditions l'éthoxy acétylène quitte le milieu réactionnel à mesure qu'il se forme et n'a pas le temps de polymériser. Le produit est purifié par distillation sous pression réduite afin de diminuer au maximum la tendance qu'a ce produit à polymériser. Le rendement est de 70 % à partir du produit monobromé. L'éthoxy acétylène ne peut être conservé qu'à froid (—10°).

Les deux premières techniques nous ont permis la préparation de quelques g d'un produit impur, difficilement purifiable à cause de sa faible quantité. Par contre la méthode de NAZAROV nous a permis d'obtenir en une seule opération 170 g d'un produit dont l'état de pureté s'est avéré excellent.

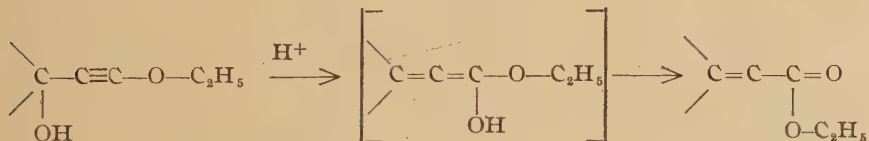
B) ACTION DE L'ÉTHOXY ACÉTYLÈNE SUR LES COMPOSÉS CARBONYLES.

Il agit par l'intermédiaire de son magnésien ou de son lithien. Son action directe en présence de potasse sur le produit carbonyle [112] (réaction de FAVORSKIÏ) donne de très mauvais rendements. Le produit de la réaction est un éthoxy-éthynyl carbinol, dont l'hydrolyse acide conduit à un ester α - β éthylénique. L'hydrogénation sélective de l'éthoxy-éthynyl carbinol fournit l'éthoxy-vinyl carbinol correspondant dont l'hydrolyse acide permet d'obtenir un aldéhyde α - β éthylénique. Ce qui précède n'est valable que pour les cétones car en ce qui concerne les aldéhydes la réaction suit un cours tout à fait différent [119].

Le mécanisme de cette réaction est très simple. Les éthoxy-vinyls carbinols donnent facilement un réarrangement allylique pour former un héli-acétal instable. La décomposition de ce dernier fournit l'aldéhyde α - β désaturée [112]. Ce réarrangement n'a lieu qu'en milieu acide :



L'hydrolyse acide de l'éthoxy éthynyl carbinol s'effectue suivant un processus du même type :



De nombreux aldéhydes ont été synthétisés en utilisant la voie à l'éthoxy acétylène. Les premiers travaux sont dus d'une part à PRÉOBRAZENSKIÏ [120] qui a en particulier étudié l'action du bromure d'éthoxy éthynyl-magnésium sur la tétrahydroionone et, d'autre part, ARENS et VAN DORP [121] qui de leur côté ont synthétisé un certain nombre d'aldéhydes α - β éthyléniques. Par la suite HEILBRON et JONES [122] ont étudié son action sur l'acétone et la méthyl vinyl cétone. ARENS et VAN DORP ont effectué la synthèse de la vitamine A aldéhyde [123] et d'un certain nombre de produits intermédiaires dans la synthèse de l'aldostérone [124]. SARETT et ses collaborateurs

de leur côté ont utilisé cette réaction pour la préparation d'un intermédiaire dans une synthèse totale de la cortisone [125] et pour l'obtention de produits importants en série stéroïde [126]. C'est encore l'éthoxy acétylène qui a permis à MILAS et PRIESING la préparation du cholestanylidène-2 éthanal-1 [127], principal intermédiaire dans la synthèse de dérivés de la vitamine antirachitique D et à PLATTNER, l'obtention de produits dans la série de l'androstérone [128]. De son côté l'école de NAZAROV [112] a fait une étude approfondie de cette réaction sur 12 cétones (saturées, insaturées, cycliques), et en particulier sur la cyclohexanone qui a donné, comme prévu, l'aldéhyde cyclohexylidène acétique.

C) ACTION DE L'ÉTHOXY ACÉTYLÈNE SUR LA MÉTHOXY-6 TÉTRALONE-1 (Tableau C).

Le bromure d'éthoxy éthyryl magnésium réagit de façon très douce sur la méthoxy-6 tétralone-1 (pas d'effet thermique notable). La réaction est conduite en atmosphère d'azote afin d'éviter toute oxydation du milieu. Le produit de cette réaction s'est avéré très fragile. Il ne supporte ni distillation (sous vide très poussé), ni chromatographie sur alumine neutre. Le seul traitement auquel il résiste est une décoloration sur charbon actif en milieu benzénique. La considération du spectre I.R., après cette purification rudimentaire, permet d'affirmer avec certitude la présence d'éthoxy éthyryl carbinol (XXI) à l'état de pureté très satisfaisant. Parmi les nombreuses bandes d'absorption caractéristiques du groupement $\text{—C}\equiv\text{C—O—}$ C_2H_5 [127] la plus importante est la bande à 2250 cm^{-1} , très fine et très intense. En outre l'absence de toute bande carbonylée à 1665 cm^{-1} permet d'assurer que la réaction a été totale. L'absorption à 3600 cm^{-1} confirme la présence de la fonction OH.

Si on soumet l'éthoxy éthyryl carbinol (XXI) en solution dans le dioxane à l'action de l'acide sulfurique 10 % (réaction exothermique), on obtient l'ester éthylique de l'acide méthoxy-6 tétralylidène-1 acétique (XXII) avec un rendement de 56 %, à partir de la méthoxy-6, tétralone-1. Son spectre I.R. [ν (C=O ester) = 1725 cm^{-1}] est caractéristique d'un ester α - β désaturé. L'absorption en lumière U.V. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ = $277\text{ m}\mu$; $\log \epsilon$ = 4,06) dénote la présence d'un système diénique très conjugué (effet bathochrome important apporté par le groupement méthoxy).

La saponification de l'ester (XXII) par le méthanol potassique fournit l'acide α - β éthylénique (XXIII) avec un excellent rendement (77 %). Son absorption en lumière I.R. est compatible avec une telle structure [ν (C=O acide) = 1710 cm^{-1}]. L'acide (XXIII) a un point de fusion de 72 - $72^{\circ},5$ et est unique dans le milieu réactionnel. Aucun exemple d'obtention d'acides β - γ éthyléniques par action

de l'éthoxy acétylène sur un composé carbonylé n'est signalé dans la littérature. BUCHTA et BAYER [129] ont obtenu par la réaction de RÉFORMATSKY, entre le bromoacétate d'éthyle et la méthoxy-6 tétralone-1, un mélange de deux acides isomères de position de la double liaison (α - β et β - γ). L'acide auquel ils attribuent la structure α - β éthylénique a un point de fusion de 182-183°, tandis que l'autre (β - γ) a un point de fusion très voisin du nôtre (76-77°), aussi pensons-nous que ces auteurs ont dû faire une confusion en ce qui concerne l'attribution de structure à leurs acides.

BROWN et TSUKAMOTO [130] ont préparé un grand nombre d'aldéhydes à partir des acides correspondants par réduction des N-diméthylamides par l'hydrure de diéthoxy lithium aluminium. Nous avons essayé d'utiliser cette voie pour préparer l'aldéhyde méthoxy-6 tétralylidène-1 acétique à partir de l'acide (XXIII).

Un moyen élégant pour obtenir cet amide substitué consiste à préparer un anhydride d'acide mixte entre l'acide et le chlorocarbonate d'éthyle suivant la technique de BOISSONAS [131, 132] à propos des polypeptides. L'anhydride d'acide mixte est ensuite traité par une amine secondaire et donne l'amide N substitué.

En ce qui nous concerne cette technique ne nous a pas permis d'obtenir le N diméthyl amide de (XXIII) ; aucun produit cristallisé n'a pu être isolé. Nous avons été dans l'obligation de passer par l'intermédiaire du chlorure d'acide.

L'action du chlorure de thionyle, quelles que soient les conditions de réaction provoque la décomposition de l'acide (XXIII). La réaction d'échange entre le chlorure d'oxalyle et l'acide carboxylique a par contre été utilisée avec succès pour la préparation du chlorure d'acide (XXIV). C'est une technique de choix dans le cas d'acides fragiles (α - β éthyléniques) ou de haut poids moléculaire [103, 133, 134]. La réaction est conduite à froid et les seuls produits secondaires sont des gaz.



L'action directe de l'ammoniaque sur le chlorure d'acide (XXIV) conduit à l'amide. Par contre si on le soumet (en solution benzénique) à l'action d'un courant de diméthylamine on obtient le N-diméthyl amide correspondant (XXV). Ce produit est difficilement cristallisable (F = 61-62°). Le rendement est de 56 % après chromatographie sur alumine.

La réduction de (XXV) par l'hydrure de diéthoxy lithium aluminium [130] conduit à un mélange de produits que nous ne sommes pas parvenus à identifier avec certitude, et de plus la considération des spectres I.R. nous a permis d'assurer l'absence totale d'aldéhyde.

ALDÉHYDE MÉTHOXY-6 TÉTRALYLIDÈNE-I ACÉTIQUE.

La série de réactions précédentes, en partant de l'acide ne nous a pas permis la synthèse de cet aldéhyde. Nous nous sommes adressés à l'éthoxy éthyne carbinol, comme produit de départ, afin d'utiliser la voie classique.

L'éthoxy éthyne carbinol (XXI), par hydrogénation sous pression atmosphérique, en présence de Pd/CO₃Ca (palladié à 5 %) permet après absorption de la quantité théorique d'hydrogène d'obtenir l'éthoxy vinyl carbinol (XXVI).

L'hydrolyse acide de (XXVI) (en solution dans le dioxane) permet d'obtenir l'aldéhyde (XXVII) dont la purification s'est avérée délicate. (XXVII) est distillable, mais polymérise partiellement au cours de cette opération. La chromatographie sur alumine n'est pas rentable sur des quantités aussi importantes. Le meilleur procédé pour isoler le produit consiste à préparer sa combinaison bisulfite. L'hydrolyse acide de cette combinaison régénère l'aldéhyde qui, après recristallisation dans le benzène-éther de pétrole, est obtenue pure. Le rendement est de 38 % en produit purifié à partir de la méthoxy-6 tétralol-1. La fraction qui ne donne pas de combinaison bisulfite est distillée, on obtient ainsi un produit huileux jaune dont le spectre I.R. indique l'absence totale de fonction carbonyle. Ce produit est probablement l'(éthoxy-2 éthyl)-1 méthoxy-6 tétralol-1 provenant d'une hydrogénation totale de la triple liaison. La réduction en présence de Pd/CO₃Ca n'est pas entièrement sélective. Un tel manque de sélectivité a déjà été signalé par l'école de NAZAROV [112]. Un catalyseur sélectif par contre n'est pas suffisamment actif pour permettre cette réaction (catalyseur de LINDLAR).

L'aldéhyde méthoxy-6 tétralylidène-1 acétique (XXVII) se présente comme un produit cristallisé (F = 90-91°), jaune pâle. Il est très stable et peut se conserver indéfiniment à la température ambiante. Il a été homologué par ses spectres I.R. et U.V., sa DNP (F = 203-205°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 414 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,59$) et sa semi-carbazone (F = 215-217°).

Nous avons essayé une autre voie d'accès à cet aldéhyde en utilisant comme produit de départ l'ester (XXII), dont la réduction par l'hydrure de lithium aluminium conduit à l'alcool méthoxy-6 tétralylidène-1 éthylique (XXVIII) avec un rendement quantitatif. Ce dernier a été homologué par son spectre I.R. [ν (OH) = 3610 et 3500 cm⁻¹, absence de la bande carbonyle de l'ester à 1725 cm⁻¹] et par son 3-5 dinitro-benzoate dont le point de fusion 135-137° est très voisin de celui du 3-5 dinitro benzoate de l'alcool β - γ éthylique (146°) de BUCHTA et BAYER [129], préparé à partir de l'acide à point de fusion 76-77° auquel ils attribuent la structure β - γ éthylique.

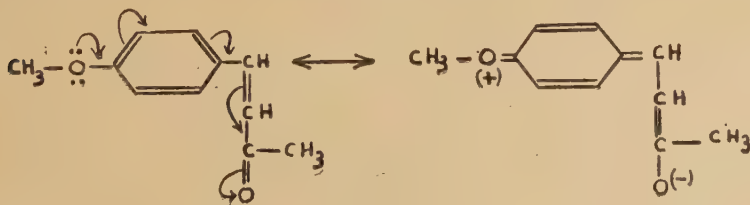
Nous avons démontré la structure de notre ester de la façon suivante. L'alcool (XXVIII) est oxydé par le bioxyde de manganèse suivant la technique classique [63]. Après ce traitement le seul produit isolé du milieu réactionnel est l'aldéhyde (XXVII) (pas d'abaissement à l'épreuve de la fusion mélangée avec XXVII authentique et spectres I.R. et U.V. entièrement superposables à ceux de XXVII). Cette technique n'est pas intéressante pour la synthèse de cet aldéhyde, car la réduction de l'ester et surtout l'oxydation par le bioxyde de manganèse sont des étapes longues et onéreuses. Cette réaction démontre par contre de façon incontestable la structure α - β éthylénique de l'alcool (XXVIII), et par suite celle de l'ester (XXII). Ces résultats laissent planer de fortes présomptions en faveur d'une structure α - β éthylénique pour l'acide (XXIII), malgré les travaux de BUCHTA et BAYER. Il faudrait en effet admettre une migration totale de la double liaison lors de la saponification de l'ester (XXII) pour que l'acide (XXIII) ait une structure β - γ éthylénique. Les nombreux mémoires relatifs à l'action de l'éthoxy acétylène sur les cétones ne signalent jamais l'obtention d'acide β - γ éthyléniques par saponification de l'ester.

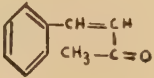
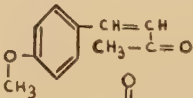
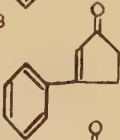
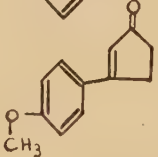
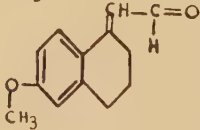
D) ÉTUDE SPECTRALE DE L'ALDÉHYDE MÉTHOXY-6 TÉTRAALYLIDÈNE-I ACÉTIQUE.

L'importance que revêt cet aldéhyde nous oblige à donner quelques précisions sur les spectres U.V. et I.R. de ce composé.

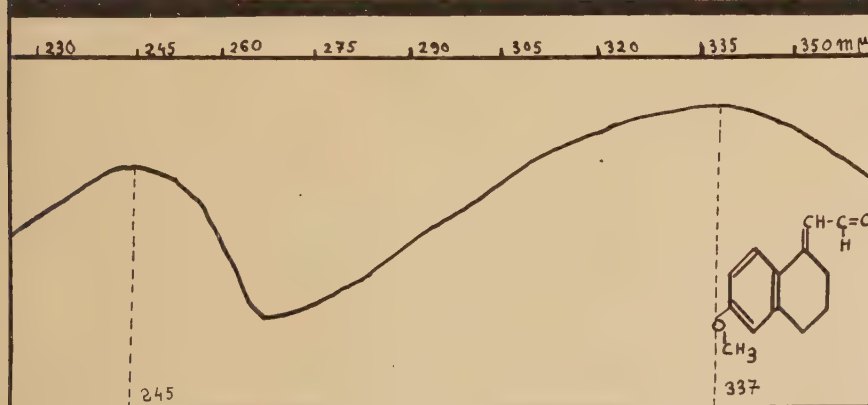
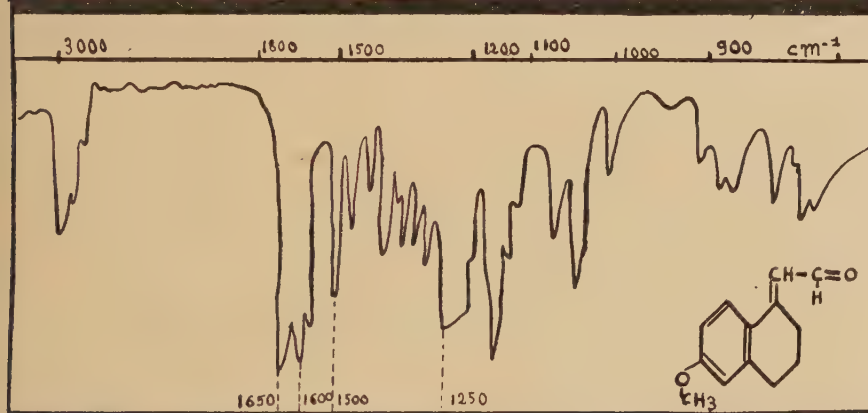
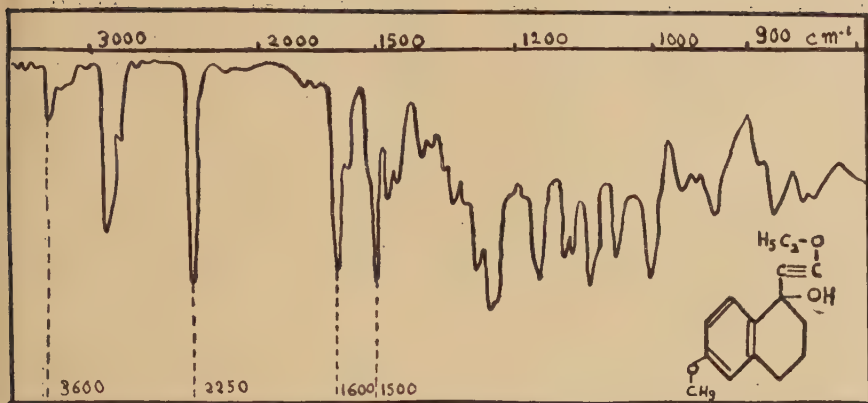
Un groupement cétone (ou aldéhyde) α - β éthylénique en conjugaison avec un noyau benzénique provoque une double absorption en lumière U.V. [135]. La première bande de plus faible intensité se situe entre 220 et 245 $m\mu$ et la bande principale très intense voit sa position s'échelonner entre 280 et 330 $m\mu$ suivant la nature et la position des substituants. Cette étude a été conduite par JOHNSON, DJERASSI et collaborateurs [135].

L'aldéhyde (XXVII) présente donc une absorption comparable à celle des quatre produits représentés sur le tableau suivant et dont les systèmes de conjugaison sont du même type. L'absorption de l'aldéhyde (XXVII) est donc compatible avec la structure attribuée. L'introduction d'un groupement méthoxy en para provoque un effet bathochrome important sur la position des deux maximum d'absorption (10 $m\mu$ pour le premier et 30 $m\mu$ environ pour le deuxième). Cet effet résulte du système de délocalisation électronique qui est favorisé par le méthoxy s'il occupe la position para.



	$\lambda_{\text{max.}}$ en $m\mu$	$\log \epsilon$	$\lambda_{\text{max.}}$ en $m\mu$	$\log \epsilon$
	220,2	4,08	286	4,37
	232	4,02	318	4,39
	222	4,03	281	4,36
	229,5	4,07	309,5	4,44
	245	4,07	337	4,48

Dans le cas de l'aldéhyde (XXVII), il faut tenir compte de l'effet bathochrome supplémentaire résultant de l'existence d'une double liaison exocyclique. Le spectre I.R. de cet aldéhyde présente les absorptions caractéristiques d'une fonction carbonylée très conjuguée [ν (C=O) = 1650 cm^{-1}], d'un noyau benzénique (1610, 1575, 1500 cm^{-1}) et d'un aryl éther [ν (>C=C-O-CH₃) = 1250 cm^{-1}].



DEUXIÈME PARTIE

SYNTHÈSE DIÉNIQUE DE PRODUITS POLYCYCLIQUES

I. — Préparation d'acétoxy-diènes de la série hydronaphtalénique.

Plusieurs techniques de préparation d'acétoxy-diènes à partir de composés carbonylés α - β éthyléniques étaient à notre disposition.

a) Action directe de l'anhydride acétique en présence d'acétate de potassium [136] ou de catalyseurs acides [137].

b) L'acétylation directe au moyen du cétène en présence de catalyseurs acides [138].

c) La réaction acido catalysée d'échange entre l'acétate d'isopropényle et le produit carbonylé [139]. Cette réaction très douce est particulièrement utilisée en série stéroïde [140]. Nos acétoxy-diènes étant relativement fragiles, c'est la troisième technique qui s'impose. L'agent acétylant est le cétène provenant de la décomposition thermique acido catalysée de l'acétate d'isopropényle, aussi est-il indispensable d'éliminer l'acétone du milieu réactionnel au fur et à mesure de sa formation, afin d'éviter la recombinaison du cétène et de l'acétone. Ceci nous a obligés à utiliser un appareil permettant le fractionnement de l'acétone (voir Partie expérimentale).

Nous avons ainsi obtenu l'(acétoxy-1 vinyl)-1 dihydro-3,4 naphthalène (I) par action de l'acétate d'isopropényle en présence d'acide sulfurique sur l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphthalène, avec un rendement de 80 % (12 h de reflux). La même réaction d'échange, mais en présence d'acide para-toluène sulfonique nous a permis l'obtention de l'(acétoxy-1 vinyl)-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène (II) (Rt =

65 %), et de l'(acétoxy-2 vinyl)-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène (III) (Rt = 94 %), à partir respectivement de l'acétyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène et de l'aldéhyde méthoxy-6 tétralyldène-1 acétique. (I) et (II) sont très stables et supportent aisément la distillation sous vide poussé. La substitution acétoxy en I du vinyl augmente de façon considérable la stabilité du diène par rapport vinyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène dont la fragilité est extrême [106]. Par contre lorsque la substitution occupe la position 2 sur le groupement vinyl la stabilité est fortement diminuée. Ainsi (III) supporte très mal l'épreuve de la distillation. Si on essaie de distiller des quantités importantes de ce diène (5 à 10 g) on note une brutale décomposition vers 130°, même si le vide est très poussé (0,001 mm).

(I), (II) et (III) se présentent comme des liquides sirupeux à haut point d'ébullition. Ils ont été homologués par les spectres I.R. et U.V.

	I.R. (S ₂ C) en cm ⁻¹	λ alc. max. en m μ	log ϵ
I	1750	233	4,53
II	1755	232	4,56
III	1775	245 275	4,12 4,16

Les spectres I.R. présentent en particulier l'absorption caractéristique d'un ester. [ν (C=O ester entre 1750 et 1780 cm⁻¹ et ν (C—O—) à 1250 cm⁻¹].

Les spectres U.V. de ces trois produits sont intéressants à comparer, car deux systèmes diéniques sont en compétition dans la même molécule. Celui du dihydro-3,4 naphthalène pour (I) ou du méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène pour (II) et (III) avec le système diénique constitué par le groupement vinyl et la double liaison-1,2.

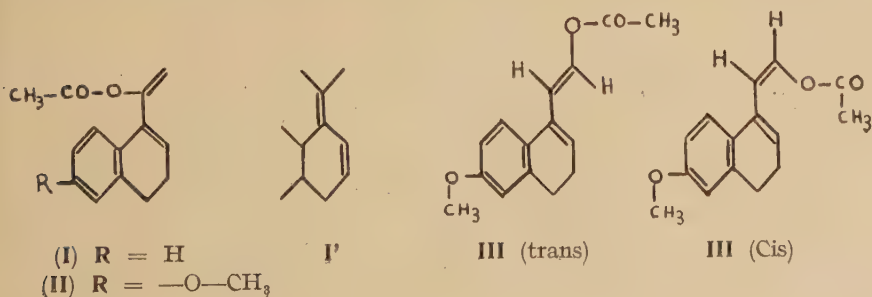
Le dihydro-3,4 naphthalène absorbe à 261 m μ [141] et le méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène à 269 m μ [157], or ces deux bandes sont absentes des spectres de (I) et (II). Seule la bande due à l'autre système diénique est présente. Par contre le spectre U.V. de (III) possède les deux bandes, la première à 245 m μ caractérise le système diénique constitué par le groupement vinyl et la double liaison-1,2 et la deuxième à 275 m μ due au système hydronaphthalénique.

Ce résultat est facile à interpréter. Dans le cas de (III) le groupement acétoxy situé en bout de chaîne influe sur la délocalisation électronique de la double liaison-1,2 dans le même sens que le noyau aromatique méthoxylé. Il n'y a pas antagonisme et les deux effets s'ajoutent. Nous avons en présence deux absorptions indépendantes. Par contre lorsque le groupement acétoxy occupe la position-1 sur le groupement vinyl (de I ou de II) c'est le phénomène inverse qui se produit. Le groupement acétoxy d'une part et le noyau aromatique d'autre part vont agir sur la délocalisation électronique de la double liaison-1,2 mais en sens opposé. Seul celui des deux systèmes dont l'effet inductif est le plus fort se manifestera et fera disparaître la polarisation due à l'autre système (d'où la disparition de l'une des bandes). Dans les cas de (I) et (II) le système diénique se manifestant est celui qui est constitué par le groupement vinyl et la double liaison-1,2.

(I) et (II) absorbent à 233 m μ et 232 m μ respectivement. Ces valeurs concordent avec les valeurs calculées à partir des règles de WOODWARD [142]. De tels chiffres sont caractéristiques d'un ensemble de doubles liaisons conjuguées semi-cycliques. De tels systèmes absorbent en effet entre 215 et 250 m μ [142]. En outre ils permettent de prévoir que l'émolisation s'est effectuée vers le méthyle, car un système isomère tel que I' devrait absorber d'après les règles de WOODWARD à 242 m μ . Cette hypothèse est confirmée par des réactions du même type effectuées en série stéroïde [140] et surtout par la structure des produits d'addition que nous avons obtenus par la suite.

La formation de l'acétate d'énol (III) est accompagnée d'une migration de la double liaison exocyclique à la position endocyclique. L'auxochrome O-Ac provoque un effet bathochrome de 12 m μ par rapport à (I) ou (II). Cet effet résulte de la position du groupement acétoxy à l'extrémité du système conjugué [143].

L'absorption à 245 m μ de (III) est également caractéristique d'un système diénique conjugué semi-cyclique. La forte réactivité de (III) vis-à-vis de la quinone nous permet d'attribuer avec une certaine confiance une configuration trans à cet acétoxy-diène. Il est en effet bien connu que les diènes cis sont très peu réactifs (ou même pas du tout) [144].



II. — Condensation de l'(acétoxy-1 vinyl)-1 dihydro-3,4 naphthalène avec la benzoquinone (Tableau D).

Nous avons conduit cette réaction dans le cyclohexane, car le produit d'addition est insoluble dans ce solvant. Il est ainsi possible de suivre l'état d'avancement de la réaction par simple appréciation de la quantité de produit cristallisé apparu dans le milieu. La réaction est pratiquement inexistante à la température ambiante (léger trouble au bout de 24 h). Après une ébullition sous reflux de 20 h, le produit d'addition (IV) est isolé du milieu réactionnel. Nous n'avons pas pu dépasser un rendement de 20 %. Si on opère dans des conditions plus énergiques (tube scellé, température élevée) on n'obtient que des produits de décomposition associés à d'importantes quantités d'hydroquinone. La diminution de réactivité de l'acétoxy-1 diène (I) par rapport au vinyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène est certainement une conséquence de l'encombrement stérique apporté par le groupement acétoxy qui empêche les quatre atomes de carbone intéressés par la réaction de se rapprocher suffisamment.

La structure du produit d'addition (IV) a été confirmée par les spectres d'absorption I.R. et U.V. Le spectre I.R. [ν (C=O ester) = 1760 cm^{-1} et ν (C=O) = 1690 cm^{-1}] indique la présence dans la molécule d'une fonction ester (acétate d'énol) et d'une cétone conjuguée (reste quinonique du noyau D). Le spectre U.V. dans l'alcool présente une absorption très étalée entre 230 et 260 m μ (max. à 236 m μ ; $\log \epsilon = 4,26$) résultant de la superposition des absorptions du système conjugué constitué par le noyau aromatique A et la double liaison située entre les atomes de carbone C11 et C16, avec les cétones éthyléniques du reste quinonique du noyau D.

Une solution benzénique de (IV) a été soumise à l'action de la chaleur en tube scellé à 130° pendant 4 h. Le produit (IV) supporte cette épreuve sans subir aucune modification (point de fusion seul ou mélange inchangés). Si (IV) avait eu une structure endo (syn-cis) le traitement thermique précéderait l'aurait isomérisé (du moins partiellement) [30, 31], et le point de fusion du produit résultant aurait été modifié. Aussi nous pensons pouvoir attribuer la structure anti-cis au produit d'addition (IV).

Si on soumet le composé (IV) à une hydrolyse acide (action de l'acide chlorhydrique sur une solution dioxanique de IV) on obtient la tricétone (V) à laquelle nous attribuons une structure trans-anti-cis. Il est en effet bien connu que l'hydrolyse acide ou basique d'un acétate d'énol d'une cétone du type de la décalone-1 conduit à des dérivés de la trans décalone-1 [44]. C'est par l'intermédiaire d'une forme énolique qu'on explique d'ailleurs le passage en milieu basique d'une cétone du type de la cis décalone-1 en trans

décalone-1 [7, 145, 146, 147, 148], plus stable du point de vue thermodynamique.

La structure de (V) est confirmée par son spectre I.R. (nujol) qui présente les absorptions d'une fonction cétone conjuguée [ν (C=O) = 1690 cm^{-1}] et d'une cétone saturée [ν (C=O) = 1715 cm^{-1}].

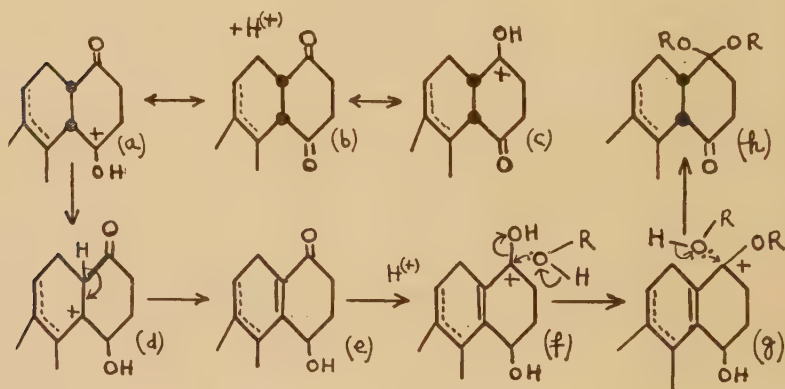
La double liaison située entre les atomes de carbone 2 et 3 de (IV) ou de (V) est facilement réductible par le zinc en poudre en suspension dans l'acide acétique à la température ambiante. Le zinc ayant servi à cette réaction a été activé suivant la méthode de CAVA et MITCHELL [149]. Le produit de la réaction est purifié par chromatographie sur alumine neutre. Le rendement de cette réaction est excellent (75 %). Le produit réduit (VI) a conservé la fonction acétate d'énol [ν (C=O ester) = 1760 cm^{-1}] et présente l'absorption I.R. caractéristique des cétones non conjuguées [ν (C=O) = 1720 cm^{-1}]. La considération du spectre U.V. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 252 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,13$) permet d'affirmer que la double liaison conjuguée avec le noyau aromatique est située entre les atomes de carbone C11 et C16. En effet si une migration s'était produite vers les atomes C15-C16 on aurait observé l'absorption d'un composé du type dihydro-3,4 naphthalène qui se situe à 261 $\text{m}\mu$ [141]. Un tel effet bathochrome lorsqu'une migration de ce type a lieu est fort bien connu. Il a en particulier été signalé par HEER et MIESCHER [17] et ROBINS et WALKER [106]. La structure acétate d'énol de (VI) est démontrée par son hydrolyse acide qui conduit à une tricétone. Cette réaction permet d'autre part de fixer avec certitude la position de la double liaison de (VI).

La tricétone (VII) provenant de l'hydrolyse acide de (VI) a été purifiée par chromatographie sur alumine. Ce produit présente une absorption en lumière I.R. à 1725 cm^{-1} caractérisant la présence de fonctions cétones non conjuguées. Provenant de l'hydrolyse d'un acétate d'énol nous attribuons à (VII) une structure trans-anti-cis. Cette même tricétone (VII) est obtenue si on réduit par l'acide acétique-zinc la tricétone éthylénique (V).

Si on soumet l'acétate d'énol (VI) à une chromatographie sur alumine basique (2 % en soude), suivant la technique utilisée par NAZAROV [18], ROBINS et WALKER [150] (à propos de l'isomérisation de composés cis des cycles C et D en trans), on obtient un nouveau produit (VIII). Le point de fusion [(164-166°) et mélangé avec (VII), (135-152°)] indique que (VIII) a une structure différente de (VII). Leurs spectres I.R. étant pratiquement superposables la seule différence entre ces deux produits ne peut être que d'ordre stérique. Par analogie avec les résultats obtenus sur des produits de structure voisine des nôtres par NAZAROV [18], ROBINS et WALKER [150], nous pensons pouvoir attribuer à (VIII) une structure trans-anti-trans,

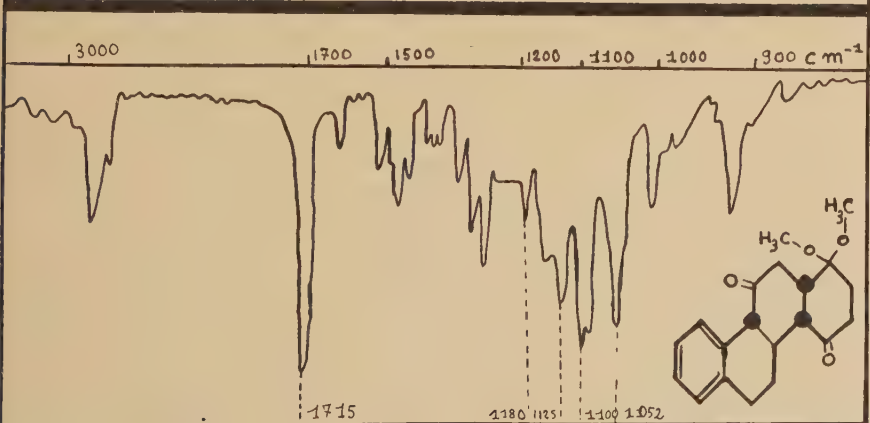
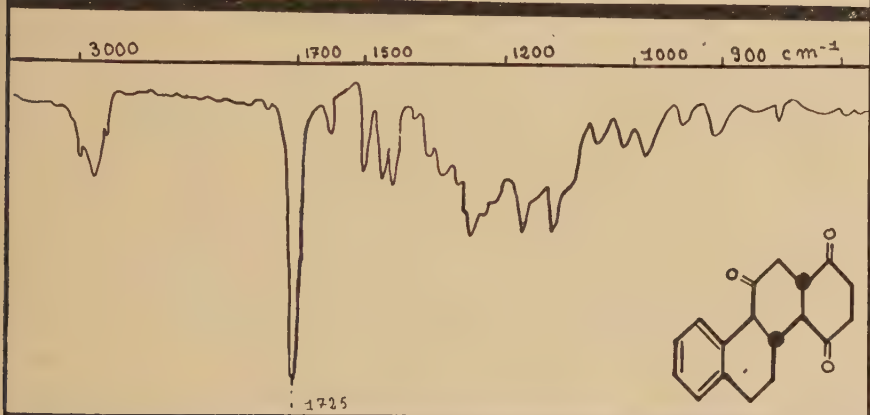
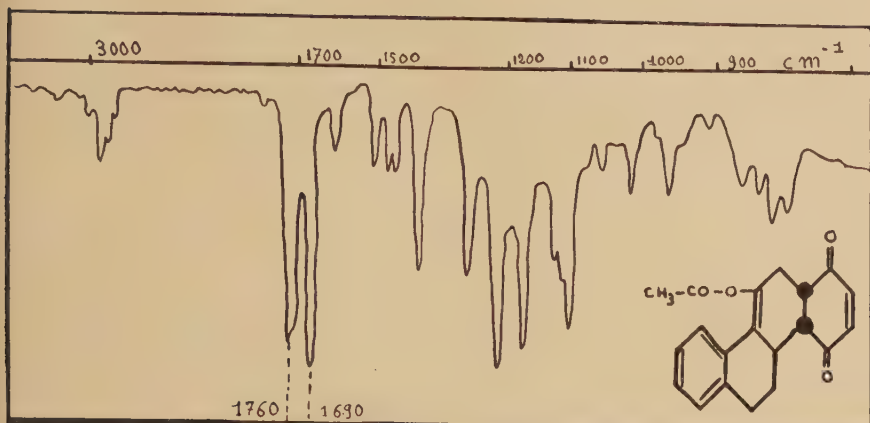
thermodynamiquement plus stable. Ainsi le traitement basique précédent a permis d'une part la saponification de la fonction acétate d'énol et d'autre part l'isomérisation en trans du système cis des cycles C et D. Le même composé (VIII) est obtenu, si on soumet la tricétone trans-anti-cis (VII) à la chromatographie sur alumine basique (point de fusion identique et pas d'abaissement du point de fusion mélangé).

Afin de s'engager dans la voie décrite par JOHNSON, ROBINS et WALKER [25] (synthèse totale de l'œstrone ; tableau A), nous avons préparé l'acétal (IX) à partir de l'acétate d'énol (VI), en utilisant la technique mise au point par ROBINS et WALKER [151]. Le méthanol en présence d'acide acétique [25] s'est avéré inactif. Par contre le méthanol en présence d'une trace de méthanol chlorhydrique permet de réaliser cette acétalisation, mais hydrolyse en même temps la fonction acétate d'énol. L'analyse du produit indique la présence d'une seule fonction acétal. Le spectre I.R. présente les quatre absorptions caractéristiques du groupement diméthoxy [155] à 1052 et 1100 cm^{-1} (forte intensité) 1125 et 1180 cm^{-1} (faible intensité). Si on se réfère aux travaux des auteurs anglais [150, 151], c'est la position-1 qui est favorisée dans cette réaction d'acétalisation. Ces auteurs proposent le mécanisme suivant.



Le réarrangement en milieu acide d'un système alcool α - β éthylnique du type (g) en cétone saturée (h) est très fréquent en série stéroïde [156]. Le produit résultant conserve la stéricité du produit initial ; ainsi (IX) aura une structure trans-anti-cis.

La voie pour la synthèse d'une œstrone oxygénée en position 11 est toute tracée. Il suffit d'appliquer à l'acétal (IX) la technique utilisée par JOHNSON, ROBINS et WALKER [25], (Tableau A). L'acétal (IX) sera en particulier soumis à une réduction de WOLFF-KISHNER,



afin d'hydrogéner la fonction cétone en position 4. La fonction carbonylée II bien que non bloquée ne sera pas altérée dans cette réaction. La littérature fournit en effet de nombreux exemples de réductions par la réaction de WOLFF-KISHNER de céto II stéroïdes [152, 153, 154], et cette fonction est conservée au cours de la réaction. Cette étude sera poursuivie ultérieurement dans ce même laboratoire.

III. — Condensation de l'(acétoxy-1 vinyl)-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène avec la quinone (Tableau D).

Cet acétoxy-diène, possédant une fonction méthoxy en position 6, va nous permettre d'obtenir des composés polycycliques qui pourront être considérés comme dérivés de l'éther méthylique de la nor-18 D-homo œstrone. Les difficultés de préparation de (II) et la très faible réactivité de ce diène vis-à-vis de la quinone ne nous ont pas permis de mener à fond cette étude.

La condensation de DIELS-ALDER entre (II) et la quinone, dans des conditions énergiques (reflux du cyclohexane) conduit avec un rendement de 14 % au produit d'addition (X). Si on soumet (X) à la même épreuve thermique que (IV), (tube scellé à 130° pendant 4 h, le produit étant en solution benzénique), on retrouve le produit initial (pas de modification du point de fusion seul ou mélangé). Nous pensons pouvoir déduire que (X) possède la structure anti-cis, thermodynamiquement plus stable. Le spectre I.R. (nujol) de (X) présente les absorptions caractéristiques d'un ester [ν (C=O ester) = 1745 cm^{-1}] et d'une cétone conjuguée [ν (C=O) = 1680 cm^{-1}]. La présence d'un système diénique conjugué est décelée par l'absorption en lumière U.V. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ = 261 $\text{m}\mu$; $\log \epsilon$ = 3,97).

La réduction de (X) par l'acide acétique-zinc, permet de saturer la double liaison du noyau D (reste quinonique). Le produit d'hydrogénation (XI), également anti-cis, possède encore la fonction acétate d'énol. Il a été homologué par ses spectres d'absorption I.R. [ν (C=O ester) = 1745 cm^{-1} et ν (C=O) = 1710 cm^{-1}] et U.V. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ = 262 $\text{m}\mu$; $\log \epsilon$ = 3,94). Si l'on compare le spectre U.V. de (XI) à celui de son homologue inférieur (VI) (non méthoxylé sur le carbone 8), on constate que le groupement méthoxy provoque un effet bathochrome de 10 $\text{m}\mu$ sur le maximum d'absorption du système diénique conjugué. Cet effet est tout à fait comparable à celui que l'on observe entre le maximum d'absorption du dihydro-3,4 naphthalène ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ = 261 $\text{m}\mu$ [141] et celui du méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène (269 $\text{m}\mu$) [157]. La considération de ce spectre permet d'affirmer que la double liaison occupe la position 11-16 sur le cycle. Si une migration s'était produite vers la position 15-16, l'absorption se serait située aux environs de 270 $\text{m}\mu$ (du type méthoxy-6 dihydro-3,4

naphtalène). Lorsqu'une telle migration se produit, ROBINS et WALKER [106] obtiennent la valeur de $273 \text{ m}\mu$ (pour le produit ne portant pas de fonction oxygénée en position 11).

L'hydrolyse de l'acétate d'énol (XI) par l'acide chlorhydrique dilué conduit à la tricétone trans-anti-cis (XII), dont le spectre I.R. possède une bande carbonylée unique à 1720 cm^{-1} et une forte absorption à 1250 cm^{-1} (aryl éther). Une remarque s'impose si on compare ce spectre à celui de son homologue inférieur (VII) ; c'est l'augmentation considérable de l'intensité des bandes du noyau benzénique (1610 et 1500 cm^{-1}) quand un groupement méthoxy est présent dans la molécule.

En soumettant à une chromatographie sur alumine basique l'acétate d'énol (XI) on obtient la tricétone (XIII) de structure trans-anti-trans et dont le spectre I.R. présente une absorption carbonylée unique à 1720 cm^{-1} . Le même produit (XIII) est obtenu si on traite la tricétone trans-anti-cis (XII) par l'alumine basique (point de fusion identique et pas d'abaissement du point de fusion mélangé).

Du point de vue stérique (XIII) a la même configuration que l'œstrone naturelle (t-a-t) et si on utilise la nomenclature des stéroïdes (XIII) est le méthyl éther de la dl nor-18 D-homo dicéto-11, 15 œstrone.

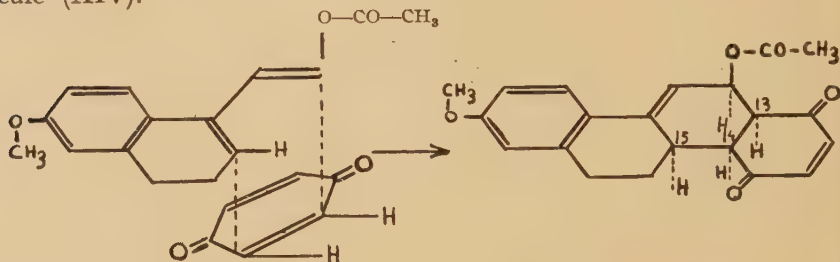
IV. — Condensation de l'(acétoxy-2 vinyl)-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphtalène avec la benzoquinone (Tableau E).

L'acétoxy-diène (III) contrairement aux deux précédents (I et II) est particulièrement réactif vis-à-vis de la quinone. La réaction est conduite à la température ambiante en utilisant le cyclohexane comme solvant. Le produit d'addition cristallise au fur et à mesure de sa formation. La réaction est achevée au bout de 12 h et le rendement en produit pur est de 52 %. En utilisant des proportions équimoléculaires de diène et de diénophile on n'observe pas la formation de produit doublé (addition de deux moles de diène sur une molécule de quinone). Le produit d'addition (XIV) est très fragile. Il s'altère rapidement à 20° particulièrement sous l'action de la lumière et ne supporte pas une conservation prolongée même à froid. Ce produit ayant été obtenu dans des conditions très douces il semble logique de lui attribuer une structure endo (syn-cis), correspondant au produit résultant du principe de l'accumulation maximum des doubles liaisons. Nos efforts pour isomériser (XIV) en anti-cis ont échoué, car le produit d'addition se décompose sous l'action de la chaleur.

Le spectre d'absorption I.R. présente la bande caractéristique d'un ester (1740 cm^{-1}), d'une cétone conjuguée (1690 cm^{-1}) et d'un noyau benzénique (1610 , 1575 et 1500 cm^{-1}). En lumière U.V. l'absorption est largement étalée entre 250 et $280 \text{ m}\mu$ (à cause de la

superposition des absorptions dues au système diénique et au reste quinonique du noyau D) et le maximum se situe à 270 m μ ($\log \epsilon = 4,21$).

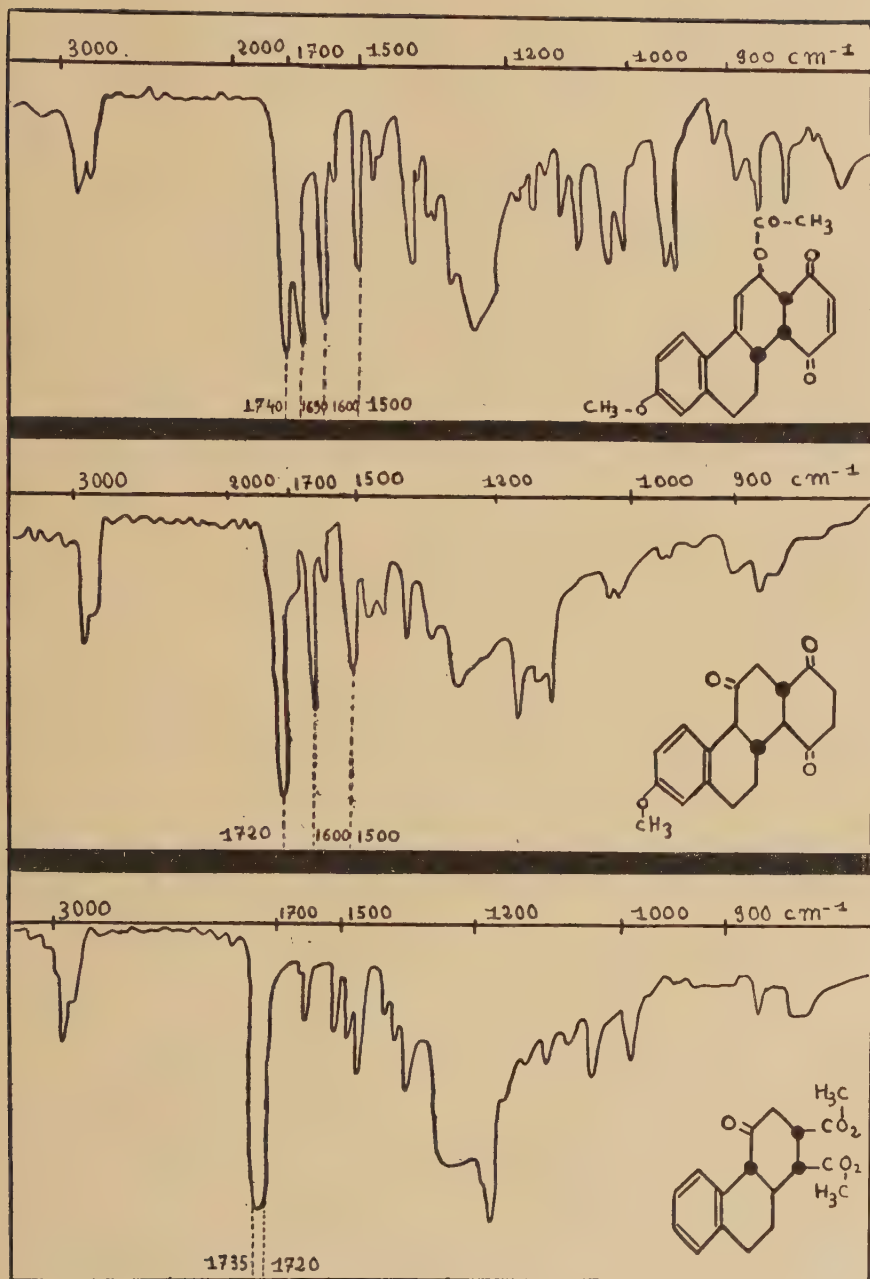
Si on se réfère à la structure trans du diène (III), il nous est possible de préciser la position du groupement acétoxy dans la molécule (XIV).



Ainsi dans le cas de l'isomère syn-cis le groupement acétoxy en position 12 est de l'autre côté du plan de la molécule par rapport aux atomes d'hydrogène en position 13, 14, 15.

Nous avons ensuite étudié l'hydrogénation de la double liaison du noyau D afin de faire disparaître ce reste quinonique. Nous ne sommes pas parvenus à mettre au point une méthode d'hydrogénation vraiment satisfaisante.

La réduction par l'acide acétique-zinc, qui avait donné d'excellents résultats dans la série des produits acétoxylés en position 11, s'est par contre avérée trop énergique dans le cas du produit d'addition (XIV). Deux composés ont pu être isolés avec un très faible rendement par cristallisation fractionnée du milieu réactionnel. L'alcool (XV) ($R_t = 18\%$) a été homologué par ses spectres I.R. [ν (C=O) = 1715 cm^{-1} ; ν (OH) = 3500 cm^{-1} et absence de bande ester à 1745 cm^{-1}], U.V. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 271 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,12$) et les résultats de microanalyse. Cet alcool provient d'une hydrolyse de la fonction acétate qui a lieu soit pendant la réaction soit lors de l'extraction des produits de la réaction. Le deuxième produit (XVI), (22 %), isolé dans cette même réaction possède un système diénique très fortement conjugué. L'analyse et le spectre I.R. dénotent l'absence de fonction acétate. Le spectre I.R. présente deux absorptions carbonylées, l'une du type cétone α - β éthylénique (1675 cm^{-1}), l'autre non conjuguée (1715 cm^{-1}). Une bande très intense, à 1615 cm^{-1} est très significative de la présence d'un système diénique. La forte conjugaison du système se traduit par une absorption U.V. fortement décalée vers les grandes longueurs d'onde ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 320 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,08$). Ainsi la double liaison du noyau D a été réduite, mais la réaction a été accompagnée de l'élimination d'une molécule



d'acide acétique avec création d'une double liaison. Un tel résultat ne doit pas nous surprendre, car la littérature fournit plusieurs exemples d'éliminations de ce type, sur des produits dont la structure est dans une certaine mesure comparable à celle du nôtre [158, 159, 160, 161].

La double liaison du noyau D a résisté à tous nos efforts d'hydrogénation en présence de $\text{Pd}/\text{CO}_3\text{Ca}$. Par contre, il est possible de la réduire en utilisant le platine Adams comme catalyseur (solvant acétate d'éthyle). Cette dernière réaction n'est pas sélective, car à côté du produit convenablement hydrogéné on dénote la présence de fortes quantités d'un mélange d'alcools provenant de la réduction des fonctions cétones 1 et 4 ou de l'acétoxy 12. Ce n'est qu'avec un rendement de 12 % que nous sommes parvenus à isoler le produit réduit (XVII). Ce dernier a été homologué par ses spectres I.R. [ν ($\text{C}=\text{O}$ ester) = 1740 cm^{-1} et ν ($\text{C}=\text{O}$) = 1725 cm^{-1}] et U.V. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ = $275\text{ m}\mu$; $\log \epsilon$ = 4,17). La position du groupement acétoxyle en 12 provoque un effet bathochrome de $13\text{ m}\mu$ par rapport à XI, (acétoxyle en 11). Les conditions très douces de cette hydrogénation permettent d'assurer que la structure syn-cis s'est conservée au cours de cette réaction. Un deuxième produit bien cristallisé accompagne (XVII), mais nous ne sommes pas parvenus à déterminer sa structure exacte.

La réduction de (XVII) par l'hydrure de lithium aluminium, conduit au triol (XVIII) qui présente une forte absorption à $273\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$ = 4,12) caractérisant la présence d'un système conjugué. Si on soumet (XVIII) à l'action d'un acide minéral on obtient un nouveau produit (XIX) qui est probablement l'isomère de position de la double liaison qui aurait migrée entre les atomes de carbone C15-C16. Une telle migration en milieu acide est fort bien connue [106]. Dans le cas qui nous concerne la spectrophotographie U.V. ne nous est d'aucun secours, car lorsque la double liaison est entre les carbones 15 et 16 le produit doit absorber à $273\text{ m}\mu$ [106] et notre produit possède initialement une telle absorption.

V. — Condensations avec l'anhydride maléique (Tableau E).

Cette étude n'est qu'ébauchée et ceci pour deux raisons :

a) Les acétoxy-diènes (I) et (II) se sont avérés très peu réactifs vis-à-vis de l'anhydride maléique.

b) Cette voie d'accès à une céto-11 œstrone est beaucoup moins séduisante que la précédente. Elle fait appel à des techniques laborieuses et délicates du type de celles qui ont été utilisées par BACHMANN [1, 15, 16] à propos de la synthèse totale de l'équilénine.

A) CONDENSATION DE 1'(ACÉTOXY-1 VINYL)-1 DIHYDRO-3,4
NAPHTALÈNE.

Cette réaction d'addition est conduite dans le benzène à l'ébullition sous reflux en utilisant un excès de diénophile. Nous n'avons pas isolé le produit d'addition lui-même, mais l'acide cétonique (XX) plus facile à purifier. Cet acide provient de l'hydrolyse du produit de la réaction par le carbonate de sodium à 100°. Le rendement de cette condensation est faible (12 %), et est abaissé si on opère en utilisant des conditions plus énergiques (tube scellé à 130°).

Nous pensons pouvoir attribuer à ce diacide cétonique (XX) une structure trans-anti-cis. Nous avons déjà signalé que l'hydrolyse basique ou acide d'un acétate d'énol conduit toujours à l'isomère trans des cycles. Donc les cycles B et C sont trans l'un par rapport à l'autre. Lorsque la réaction est conduite en tube scellé, on obtient le même diacide cétonique ce qui permet d'assigner une structure anti pour (XX). Enfin, d'après le cis principe, le diacide (XX) possède la configuration cis des atomes de carbone 1 et 2. L'hydrolyse par le carbonate de sodium n'est pas susceptible de provoquer une isomérisation des atomes de carbone 1 et 2 en trans. Il faut en effet utiliser des moyens plus énergiques (chauffage prolongé avec la soude concentrée) [162] pour provoquer une telle inversion.

L'action d'une solution étherée de diazométhane sur l'acide cétonique (XX) permet d'obtenir le diester méthylique correspondant (XXI) de même structure trans-anti-cis, l'estérification par le diazométhane conservant la stéréochimie. (XXI) possède une bande d'absorption dans l'infrarouge étalée entre 1720 et 1735 cm^{-1} résultant de la superposition des absorptions du (C=O) de la fonction cétone et des deux (C=O) des esters. Ce spectre est comparable à celui du trans-anti-cis oxo-4 méthyl-1 décahydronaphtalènedicarboxylate de méthyle-1,2 dont la disposition des fonctions esters et cétone est tout à fait identique à (XXI) [88].

Le diacide cétonique (XX) traité par le chlorure d'acétyle produit sans aucune difficulté l'anhydride d'acide correspondant (XXII) également de structure trans-anti-cis et dont l'hydrolyse par le carbonate de sodium à 100° permet de régénérer l'acide initial (XX). Cet anhydride occupe une place importante dans cette série car il représente le produit de départ pour une synthèse totale d'une céto-11 œstrone. L'action du méthanol doit en effet produire un mono ester mono acide dont le chlorure d'acide permet la construction du cycle D après une double réaction de ARNDT-EISTERT,

B) CONDENSATION DE L' (ACÉTOXY-I VINYL)-I MÉTHOXY-6 DIHYDRO-3,4
NAPHTALÈNE.

Ce diène permet l'introduction d'une fonction méthoxyle en position-7 sur le noyau du phénanthrène. Cette réaction est effectuée dans le benzène à l'ébullition sous reflux. Le rendement de cette condensation est très faible (13 %) et nous nous sommes bornés à isoler l'acide cétonique (XXIII) en suivant exactement la même technique que pour (XX). Par analogie avec ce qui a été signalé à propos de la synthèse de (XX) nous pensons pouvoir attribuer à (XXIII) une structure trans-anti-cis.

CONCLUSION

Le travail que nous venons d'exposer montre qu'il est possible par condensation d'acétoxy-diènes de la série hydronaphtalénique avec des diénophiles appropriés, d'obtenir des composés polycycliques intermédiaires dans la synthèse totale de céto-11 ou 12 stéroïdes. Nous nous sommes restreints à l'étude de composés dont le noyau A est aromatique et susceptible de conduire à une céto-11 ou 12 œstrone. Cette étude n'est qu'ébauchée. Elle sera poursuivie et complétée dans ce même laboratoire. En particulier, les acétoxy-diènes seront condensés avec la cyclopentène dione-1,3 (composé dont la préparation est facile à partir du diol correspondant). Ce diénophile symétrique apporte en une seule étape un cycle D tout formé, et les seuls problèmes à résoudre seront la méthylation en C13 et la réduction de la fonction cétone située sur le carbone C15.

Nous avons également l'intention de généraliser cette étude à d'autres familles de stéroïdes. Pour cela il suffit d'utiliser des acétoxy-diènes dont le noyau A non aromatique est convenablement substitué. La dicétone de « Nazarov-Newman », le Δ -5 méthyl-9 octaline dione-1,6 [163] répond à ces conditions.

Nous proposons donc une méthode d'introduction d'une fonction oxygénée en position 11 ou 12 sur le noyau stéroïde, dont le degré de généralité d'une part et la connaissance de son cours stérique, d'autre part, permet de prévoir la possibilité de synthèses de produits de première importance.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

SYNTHÈSE DE L'ACÉTYL-1 DIHYDRO-3,4 NAPHTALÈNE ET DE L'ACÉTYL-1 MÉTHOXY-6 DIHYDRO-3,4 NAPHTALÈNE

ACÉTYL-1 NAPHTALÈNE :

Il a été préparé par action de chlorure d'acétyle sur le naphthalène en présence de chlorure d'aluminium selon [59] ou par action de l'acétonitrile sur le magnésien du bromo-1 naphthalène [58].

DNP : F = 208° SC : F = 225-226° Oxime : F = 135-136°

CYCLO ACÉTAL DE L'ACÉTYL-1 NAPHTALÈNE (I) :

Dans un ballon muni d'un séparateur d'eau sont introduits, 20 g d'acétyl-1 naphthalène (0,125 mol.), 150 ml de benzène anhydre, 50 ml d'éthylène-glycol redistillé et 200 mg d'acide para-toluène sulfonique. Le mélange ainsi

REMARQUE : Les points de fusion ont été pris en capillaire ou au microscope, dans ce dernier cas l'abréviation F est suivie d'un m. Ils ne sont pas corrigés.

Les spectres U.V. ont été déterminés au moyen des spectrophotomètres Unicam ou Beckman, les spectres I.R. avec le spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 21 (prisme ClNa), par Mlle MARTIN que nous remercions bien vivement pour son précieux concours.

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

DNP = Dinitro-2,4 phényl hydrazone SC = Semi-Carbazone.

obtenu est porté 24 h à ébullition sous reflux (le niveau d'eau reste alors constant dans le séparateur d'eau). Le benzène est ensuite évaporé sous pression réduite, et le résidu après avoir été traité à froid par une solution méthanolique de méthylate de sodium est repris par 200 ml d'eau et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau et séchée sur carbonate de potassium. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui est distillé.

$$E_{0,2} = 126-130^{\circ} \quad Rt = 22 \text{ g (85 \%)}$$

$$F = 31-32^{\circ}$$

Analyse : $C_{14}H_{14}O_2$ (214) Calc. % C 78,48 H 6,59
Tr. 78,46 6,64

ACIDE NAPHTHOÏQUE-1 (II) :

Il a été obtenu par carbonatation du magnésien du bromonaphtalène suivant la technique des « Organic synthèses » [66].

$$F = 152-155^{\circ} \quad Rt = 68 \%$$

ACIDE TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTHOÏQUE-1 (III) :

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un réfrigérant et d'un agitateur mécanique, sont dissous 40 g d'acide naphthoïque-1 (0,23 mol.) dans 800 ml d'alcool isoamylique. Le milieu réactionnel est porté à ébullition sous reflux, puis 53 g de sodium découpé en petits cubes sont ajoutés en réglant la vitesse d'addition de sorte à maintenir un reflux énergique sans chauffage extérieur. Après refroidissement, le milieu est versé dans un égal volume d'eau, la couche aqueuse est décantée, lavée à l'éther pour éliminer les produits neutres et acidifiée à froid par de l'acide chlorhydrique à 30 %. Le produit qui cristallise dans l'eau acide est essoré, séché, dissout dans 100 ml d'hexane chaud, et décoloré sur charbon à la température d'ébullition de l'hexane. Après élimination du charbon par filtration à chaud, le refroidissement du filtrat provoque la cristallisation de l'acide (III) (aiguilles soyeuses blanches).

$$F = 74-75^{\circ} \quad Rt \text{ 21 g (50 \%)}$$

Analyse : $C_{11}H_{12}O_2$ (176,21) Calc. % C 74,97 H 6,86
Tr. 75,01 6,79

Sel de S-Benzylisothiuronium : Poudre microcristalline blanche (alcool)

$F = 135-137^{\circ}$ Analyse : $C_{19}H_{22}O_2N_2S$ (342,28) Calc. % N 8,18
Tr. 8,22

DÉRIVÉ BROMÉ DE L'ACIDE TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTHOÏQUE-1 (IV) :

Dans un ballon à deux tubulures muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome sont placés 5 g d'acide (0,028 mol.) en solution dans 20 ml de Cl_4C anhydre contenant 0,5 ml de PCl_3 . Le ballon est refroidi à -10° puis 4,5 g de brome (0,056 atome g) en solution dans 20 ml de Cl_4C sont lentement ajoutés. Le milieu réactionnel est ensuite porté 90 minutes à ébullition sous reflux. La solution incolore ainsi obtenue est concentrée sous pression réduite et le résidu est versé dans 50 ml de soude à 10 % et trituré jusqu'à entière dissolution. La solution alcaline est acidifiée par ClH 15 % et extraite à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur SO_4Na_2 . L'évaporation du solvant laisse un résidu qui est cristallisé dans l'hexane.

$$F = 112-115^{\circ} \quad Rt = 4 \text{ g}$$

Analyse : $C_{11}H_{11}O_2Br$ (255) Calc. % C 51,76 H 4,31
Tr. 51,86 4,25

Amide : Obtenu par action de l'ammoniaque concentré sur le chlorure d'acide. Cristallise en aiguilles blanches dans le méthanol (Test de Beilstein positif) :

F=155-156° Analyse : $C_{11}H_{12}ONBr(254)$ Calc. % C 51,96 H 4,72 N 5,51
Tr. 52,12 4,91 5,53

CHLORURE DE TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTOYLE-1 (V) :

Dans un ballon muni d'un réfrigérant 45 g d'acide tétrahydro-1,2,3,4 naphthoïque-1 (0,25 mol.) et 80 ml de chlorure de thionyle sont chauffés au bain-marie à 60°. Dès que le dégagement gazeux a cessé (30 minutes), l'excès de $SOCl_2$ est éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu distillé.

Liquide sirupeux jaune $E_{0,02} = 85-90^\circ$ Rt = 45 g (90 %)

Amide : F = 157-159° (méthanol)

Analyse : $C_{11}H_{12}ON$ (157,2) Calc. % C 75,4 H 7,48 N 7,99
Tr. 75,48 7,61 8,02

ACÉTYL-1 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTALÈNE (VI) :

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'une entrée pour gaz est préparée une solution étherée de bromure de méthylmagnésium à partir de 12,3 g de magnésium (0,56 atome g), 200 ml d'éther anhydre et de bromure de méthyle gazeux. Le milieu est refroidi à 0° et 52 g de chlorure de cadmium (0,29 mol.) préalablement desséchés (à 100° sous vide poussé et en présence d'anhydride phosphorique) sont ajoutés par petites portions en agitant. Le milieu est ensuite porté à ébullition sous reflux pendant 1 h. Après refroidissement à -10° , 45 g de chlorure d'acide (0,23 mol.) dans 200 ml d'éther anhydre sont lentement introduits. Le milieu réactionnel est ensuite porté à ébullition pendant 12 h avec agitation. La décomposition est effectuée par du ClH 10% (opérer très à froid et introduire l'acide lentement car la décomposition est brutale). La couche organique est décantée, les eaux extraites à l'éther, et l'ensemble de la phase étherée est lavée au carbonate de sodium 10 %, à l'eau et séchée sur SO_4Na_2 . Après évaporation du solvant le résidu est distillé.

$E_{0,5} = 108-110^\circ$ Rt = 29 g (72 %)

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν (C = O) = 1705 cm^{-1}

Spectre U.V. $\lambda_{max}^{alc.} = 275 m\mu$ ($\log \epsilon = 2,68$)

DNP : aiguilles de couleur jaune orangé F = 182-183 (Benzène-alcool)

Analyse : $C_{18}H_{18}O_4N_4$ (354) Calc. % N 15,81
Tr. 15,89

Spectre U.V. : $\lambda_{max}^{CHCl_3} = 366 m\mu$ ($\log \epsilon = 4,37$)

S.C. : paillettes brillantes incolores F = 168-169° (éthanol) Littérature F = 170,5

Analyse : $C_{13}H_{17}ON_3$ (231,3) Calc. % N 18,17
Tr. 18,22

ACÉTATE D'ÉNOL DE L'ACÉTYL-1 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTALÈNE (VII) :

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, 37 g d'acétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène (0,21 mol.), 300 ml d'anhydride acétique (redistillée sur acétate de sodium fondu) et 250 mg d'acide para-toluène sulfonique sont portés à ébullition sous reflux pendant 8 h. L'excès d'anhydride acétique est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu, après neutralisation par 1 g de carbonate de potassium solide est distillé en présence d'une goutte de pyridine. En

tête de distillation on recueille une première fraction (5 g) ($E_{0,05} = 95-105^\circ$), constituée par un mélange de produit initial et d'acétate d'énol. La deuxième fraction ($E_{0,05} = 115-120^\circ$) (21 g) est soumise à une nouvelle distillation fractionnée dans une colonne de distillation « Podbielnak ».

$E_{0,5} = 122-125^\circ$ Rt = 17 g (43 %)

Analyse : $C_{14}H_{16}O_2$ (216) Calc. % C 77,75 H 7,46

Tr. 77,80 7,61

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν (C=O ester) = 1750 cm^{-1} , ν (C=C) = 1660 cm^{-1}
 ν (C—O—) = 1240 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 250\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,9$)

ACÉTYL-1 DIHYDRO-3,4 NAPHTALÈNE (IX) :

Première synthèse : 20 g d'acétate d'énol (VII) (0,092 mol.), 250 ml de tétrachlorure de carbone anhydre et 16,2 g N-bromo-succinimide (0,092 mol.) sont portés à ébullition sous léger reflux pendant 2 h (la réaction est accompagnée d'un important dégagement gazeux). Après refroidissement à 0° , le succinimide qui surnage est essoré, tandis que le filtrat est lavé au bicarbonate 10 %, à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite le résidu est distillé.

(Liquide jaune pâle) $E_{0,5} = 112-115^\circ$ Rt = 9 g (56 %)

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν (C=O) = 1675 cm^{-1} , ν (C=C) = 1620 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{alc.}}^{\text{max.}} = 232\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,41$)

DNP : rouge orangé F = $119-121^\circ$ (benzène-alc.ool) Littérature [48] F = 120°

Analyse : $C_{18}H_{16}O_4N_4$ (352) Calc. % N 15,90

Tr. 16,01

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max.}}^{CHCl_3} = 376\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,39$)

SC : F = $195-197^\circ$ (éthanol absolu), F (mélangé avec un échantillon préparé suivant BIRCH et ROBINSON) [48] = $196-197^\circ$

Analyse : $C_{13}H_{15}ON_3$ (229,3) Calc. % C 68,10 H 6,59 N 18,33

Tr. 68,25 6,65 18,45

ACÉTYL-1 CHLORO-1 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTALÈNE (VIII) :

30 g d'acétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène (0,17 mol.), 250 ml de cyclohexane anhydre et 27 g (0,2 mol.) de chlorure de sulfuryle sont portés à ébullition sous reflux jusqu'à cessation de tout dégagement gazeux (8 h). Après refroidissement le milieu est jeté sur de la glace pilée, et la couche organique est décantée. Les eaux sont extraites à l'éther, et l'ensemble de la phase organique est lavée au carbonate de sodium à 10 %, à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant laisse un résidu fumant à l'air et qui se décompose par distillation. Le produit brut précipite à froid une solution de nitrate d'argent (10 %) en milieu nitrique.

Rt = 35 g en produit brut.

ACÉTYL-1 DIHYDRO-3,4 NAPHTALÈNE (IX) :

Deuxième synthèse : 35 g d'acétyl-1 chloro-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène brut (0,17 mol.) et 200 ml de diméthylaniline (redistillée sur carbonate de potassium) sont portés à ébullition sous reflux pendant 4 h. L'excès de diméthylaniline est évaporé sous pression réduite, le résidu repris par 200 ml d'éther est lavé par une solution de ClH à 10 %, à l'eau (jusqu'à neutralité) et séché sur sulfate de sodium. L'élimination du solvant laisse un résidu qui est distillé.

(Liquide jaune pâle) $E_{0,5} = 112-115^\circ$ $Rt = 20,5$ (67 % à partir de VI).

Les spectres I.R. et U.V. sont entièrement superposables à ceux du produit obtenu suivant la première technique.

DNP : rouge orangé $F = 153-155^\circ$ (benzène-alcool)

F (mélangé avec un échantillon préparé suivant BIRCH ROBINSON) = $153-154^\circ$

Analyse : $C_{18}H_{16}O_4N_4$ (352) Calc. % N 15,90
Tr. 15,91

Spectre U.V. : $\lambda_{CHCl_3}^{max.} = 376$ m μ ($\log \epsilon = 4,39$)

SC : $F = 195-197^\circ$ (éthanol) F (mélangé avec un échantillon préparé suivant la première technique) = $196-197^\circ$

Analyse : $C_{18}H_{16}ON_3$ (229,3) Calc. % N 18,33 C 68,10 N 6,59
Tr. 18,35 68,15 6,61

ACIDE MÉTHOXY-6 NAPHTOÏQUE-1 (X) :

Nous avons utilisé la méthode de PRICE [80] ; 1,4 litre d'anisol (redistillé sur anhydride phosphorique) sont traités par 180 g d'acide furoïque-2 en présence de chlorure d'aluminium. On obtient dans ces conditions 80 g d'acide brut. L'estérification de ce dernier par le méthanol sulfurique nous a fourni 31 g d'ester ($E_{0,5} = 144-150^\circ$). La saponification de l'ester permet l'obtention d'un produit très pur.

$F = 183-185^\circ$ $Rt = 26$ g (8 % à partir de l'acide furoïque-2).

ACIDE MÉTHOXY-6 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTOÏQUE-1 (XI) :

On utilise la même technique que pour (III). L'hydrogénation de 50 g d'acide méthoxy-6 naphtoïque-1 (0,25 mol.) par l'alcool isoamylique-sodium fournit 35 g d'acide réduit brut. Après décoloration sur charbon le produit est recristallisé dans l'acétate d'éthyle-ligroïne.

(Aiguille soyeuses blanches) $F = 83-84^\circ$ $Rt = 30$ g (60 %).

Analyse : $C_{12}H_{14}O_3$ (206,3) Calc. % C 69,88 H 6,84
Tr. 70,01 6,79

Anilide (obtenue par action de l'aniline sur le chlorure d'acide en solution benzénique).

$F = 125-127^\circ$ (méthanol) Littérature [80] $F = 127-129^\circ$

Analyse : $C_{18}H_{19}O_2N$ (281,3) Calc. % C 76,84 H 6,81 N 4,98
Tr. 76,61 6,92 5,01

CHLORURE DE MÉTHOXY-6 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTOÏLE-1 (XII) :

30 g d'acide (XI) (0,14 mol.), 120 ml de benzène anhydre, 1 ml de pyridine redistillée et 23,6 g de chlorure de thionyle purifié (0,2 mol.) sont conservés une nuit à température ambiante, puis chauffés 3 h à 60° . L'excès de chlorure de thionyle et le benzène sont évaporés sous pression réduite, tandis que le résidu est distillé.

(Liquide jaune) $E_{0,03} = 115-120^\circ$ $Rt = 29$ g (90 %)

ACÉTYL-1 MÉTHOXY-6 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTALÈNE (XIII) :

Obtenu en utilisant la même technique que pour l'acétyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène (mêmes proportions).

(Liquide jaune pâle) $E_{0,5} = 115-125^\circ$ Rt = 15 g (55 %)
 Spectre I.R. (CHCl_3) : ν (C=O) = 1710 cm^{-1} ν (=C-O- CH_3) = 1250 cm^{-1}
 Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 280 \text{ m } \mu$ ($\log \epsilon = 3,31$)
 DNP : paillettes jaunes F = $85-87^\circ$ (alcool)
 Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4$ (384,4) Calc. % N 14,58
 Tr. 14,61
 SC : cristaux compacts blancs F = $173-175^\circ$ (alcool)
 Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3$ (261,3) Calc. % N 16,02
 Tr. 15,98

ACÉTATE D'ÉNOL DE L'ACÉTYL-1 MÉTHOXY-6 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTALÈNE (XIV) :

12 g de la cétone (XIII) (0,059 mol.), 120 ml d'acétate d'isopropényle (redistillé sur carbonate de potassium et 250 mg d'acide para-toluène sulfonique sont placés dans un ballon muni d'un réfrigérant thermostaté à 65° (par une circulation d'eau à cette température). Au sommet du réfrigérant est disposé un collecteur (muni d'un thermomètre) afin de récupérer les produits qui distillent à cette température. Dans ces conditions l'acétone seule distille. Elle est ainsi éliminée du milieu réactionnel à mesure qu'elle se forme. L'acétate d'isopropényle ($E_{780} = 99^\circ$) reflue dans le réfrigérant sans distiller. Après un reflux de 6 h, 4 ml d'acétone ont distillé. Le reflux est maintenu 6 h supplémentaires afin de compléter la réaction. Après refroidissement, 200 ml d'éther sont ajoutés. La solution ainsi obtenue est rapidement lavée au bicarbonate de sodium à 5 %, et à l'eau. La solution éthérée, après addition d'une goutte de pyridine est séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui est distillé.

(Liquide jaune pâle) $E_{0,02} = 132-135^\circ$ Rt = 12 g (80 %)
 Spectre I.R. (Cl_4C) : ν (C=O ester) = 1755 cm^{-1}
 ν (=C-O-ester et éther) = $1200-1250 \text{ cm}^{-1}$
 Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 227 \text{ m } \mu$ ($\log \epsilon = 4,45$)

ACÉTYL-1 DIHYDRO-3,4 MÉTHOXY-6 NAPHTALÈNE (XV) :

Dans un ballon muni d'un réfrigérant sont placés 12 g d'acétate d'énol (0,049 mol.), 120 ml de tétrachlorure de carbone anhydre, 8,9 g de N-bromo-succinimide (0,049 mol.). L'ensemble est porté à ébullition sous reflux. Afin d'amorcer la réaction un cristal de peroxyde de benzoyle est introduit dans le milieu. Le reflux est maintenu jusqu'à cessation de tout dégagement gazeux (8 h). Le succinimide qui surnage est essoré à froid. Le filtrat est lavé au bicarbonate de sodium à 5 %, à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite le résidu est distillé.

(Liquide jaune huileux) $E_{0,2} = 135-138^\circ$ Rt = 8,5 g (85 %)
 Spectre I.R. (CHCl_3) : ν (C=O) = 1675 cm^{-1} ν (=C-O-éther) = 1250 cm^{-1}
 Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 230 \text{ m } \mu$ ($\log \epsilon = 4,51$)
 DNP : rouge orangé F = $223-225^\circ$ (CHCl_3)
 Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_4$ (382,4) Calc. % C 59,68 H 4,75 N 14,65
 Tr. 59,78 4,69 14,83
 SC : F = $120-121^\circ$ (méthanol)
 Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$ (259,3) Calc. % C 64,84 H 6,61 N 16,41
 Tr. 64,77 6,51 16,34

CHAPITRE II

SYNTHÈSE de l'ALDÉHYDE MÉTHOXY-6 TÉTRALYLIDÈNE-1 ACÉTIQUE

ÉTHYNYL-1 CYCLOHEXANOL (XVI) :

Obtenu par action de l'acétylure de sodium sur la cyclohexanone en milieu ammoniac liquide [95].

A partir de 196 g de cyclohexanone nous avons obtenu 214 g d'éthynyl-1 cyclohexanol (Rt = 85 %) F = 32°.

VINYL-1 CYCLOHEXANOL (XVII) :

Préparé par hydrogénation sous pression atmosphérique de l'éthynyl-carbinol (XVI) en présence de catalyseur de LINDLAR [96] (le solvant est l'éther additionné d'une goutte de quinoléine).

$$N_D^{20} = 1,4799 \quad \text{Littérature : } N_D^{20} = 1,4790$$

BROMATION DU VINYL-1 CYCLOHEXANOL (XVIII) :

32 g de vinyl-1 cyclohexanol (0,25 mol.) en solution dans 120 ml de benzène anhydre sont placés dans un ballon à trois tubulures muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre. 21 g de tribromure de phosphore (0,08 mol.) sont lentement introduits de sorte que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 50°. Le milieu est ensuite agité 1 h entre 55 et 60°, puis 2 h à température ambiante. Le contenu du ballon est ensuite versé sur de la glace pilée. La couche benzénique est décantée, lavée au bicarbonate de sodium à 5 % à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant sous pression réduite laisse un résidu huileux brun clair (47 g) qui précipite le nitrate d'argent à 10 %.

ALDÉHYDE CYCLOHEXYLIDÈNE ACÉTIQUE (XIX) :

A une solution de 17 g de potasse (0,3 mol.) dans 20 ml d'eau et 60 ml de diméthylformamide sont lentement ajoutés 27 g de nitro-2 propane (0,3 mol.) en agitant et en refroidissant (réaction exothermique). L'agitation est maintenue 1 h à la température ambiante. 47 g de produit bromé allylique (0,25 mol.) sont ensuite rapidement introduits dans le mélange réactionnel (ne pas dépasser pendant cette addition la température de 30°) qui est ensuite agité pendant 24 h

à température ambiante. Après addition de 400 ml d'eau le produit est extrait à l'éther de pétrole. La couche organique est lavée à la soude 5%, au bicarbonate de sodium 5 %, à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui est distillé.

Liquide incolore $E_{25} : = 102-104^{\circ}$

Rt = 15,5 g (50 %) (réduit le nitrate d'argent ammoniacal).

DNP : pailettes jaune orangé. F = 197-199° (acétate d'éthyle)

Littérature [88] F = 200-201°

Analyse : $C_{14}H_{16}N_4O_4$ (304) Calc. % N 18,40

Tr. 18,35

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 383 \text{ m } \mu$ (log $\epsilon = 4,41$)

SC : F = 209-211° avec décomposition (méthanol)

Littérature [88] F = 211° (déc)

Analyse : $C_9H_{16}N_3O$ (181) Calc. % N 23,20

Tr. 23,15

MÉTHOXY-6 TÉTRALONE-1 :

L'hydrogénation catalytique du β -méthoxy naphthalène suivant la technique de STORK [87] conduit au méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène. Ce dernier est oxydé par l'anhydride chromique suivant BURNOP, ELLIOTT et LINSTED [84]. Le produit de la réaction est isolé en utilisant l'oxyde de butyle comme solvant (modification due à SWENK et PAPA [86].)

600 g de β -méthoxy naphthalène permettent la préparation de 145 g de méthoxy-6 tétralone-1 (22 %).

(Cristaux jaune pâle) F = 77-78° (benzène-éther de pétrole)

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν (C=O) = 1665 cm^{-1}

DNP : rouge foncé. F = 220-221° (alcool)

Analyse : $C_{17}H_{16}N_4O_5$ (356,3) Calc. % N 15,72

Tr. 15,77

SC : F = 235-236 (alcool). Littérature [84] F = 236-237°.

Analyse : $C_{12}H_{16}O_2N_3$ (233) Calc. % N 18,02

Tr. 18,04

MÉTHOXY-6 VINYL-1 OL-1 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTALÈNE (XX) :

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un réfrigérant à carboglace, d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à brome sont placés 4,8 g de magnésium (0,2 atome g). On prépare une solution, à froid, de 50 g de chlorure de vinyle dans 150 ml de tétrahydrofurane anhydre. 10 ml de cette solution en présence d'une trace d'iode suffisent pour amorcer le magnésien (brunissement du milieu). Le reste de la solution est ajouté de sorte à maintenir le reflux du milieu réactionnel. (Durée d'addition : 2 h). Le ballon est refroidi à 0° et 30 g de méthoxy-6 tétralone (0,18 mol.) en solution dans 100 ml d'éther sont lentement introduits (1/2 h). Le contenu du ballon est agité 12 h à température ambiante, puis porté 4 h à ébullition sous reflux. La décomposition est effectuée par une solution saturée de chlorure d'ammonium. La couche organique est décantée, les eaux extraites à l'éther et l'ensemble de la phase organique est lavée à l'eau et séchée sur carbonate de potassium. Le résidu d'évaporation du solvant est distillé.

(Liquide visqueux jaune) $E_{0,2} = 122-125^{\circ}$ Rt = 24 g (66 %)

Spectre I.R. (CHCl_3) ν (OH) = 3600 cm^{-1} (absence de bande carbonylée)

ÉTHOXY ACÉTYLÈNE :

Ce produit a été synthétisé en utilisant la récente technique de NAZAROV [112].

a) DIBROMO-1,2 ÉTHOXY ÉTHANE : 450 g de vinyl-éthyl-éther (6,25 mol.) sont traités par 1000 g de brome (12,5 atome g) sans solvant et à -5° . Le produit brut ainsi obtenu est utilisé sans aucune purification. Rt = 1450 g.

b) BROMO-1 ÉTHOXY-2 ÉTHYLÈNE : Le produit dibromé précédent (6,25 mol.) est lentement introduit dans un ballon à trois tubulures (agitateur mécanique, réfrigérant descendant et ampoule à brome) contenant 2 litres de N-diéthylaniline (redistillée sur carbonate de potassium) à la température de $95-100^{\circ}$. Un vide de 20 mm de Hg a été établi dans l'appareil. Dans ces conditions le produit monobromé distille au fur et à mesure qu'il se forme et est récupéré dans un ballon refroidi par de la glace. La vitesse est réglée afin d'avoir une distillation régulière (durée de l'addition : 3 h). Le produit est redistillé.

$E_{30} = 47-52^{\circ}$ Rt = 540 g (56 %)

c) ÉTHOXY ACÉTYLÈNE : 540 g de produit monobromé (3,6 mol.) et 900 g de potasse en poudre sont bien mélangés dans un ballon à trois tubulures muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant descendant refroidi par une circulation de méthanol à -60° et aboutissant à un ballon récepteur plongé dans un vase de Dewar contenant un mélange réfrigérant à -70° . Un vide de 180 mm est établi dans l'appareil, tandis que le ballon à trois tubulures est chauffé par un bain d'huile dont la température est réglée à $95-100^{\circ}$. Dès que la réaction violente commence le chauffage est enlevé et ne sera remis en place qu'en fin de réaction. Dans ces conditions l'éthoxy acétylène s'élimine très vite de la masse réactionnelle. 200 g de produit brut sont récupérés dans le ballon récepteur et séchés sur chlorure de calcium. Le produit est ensuite redistillé sous pression réduite dans un montage analogue au précédent (remplacer le ballon à trois tubulures par un claisen rodé).

$E_{120} = 15-17^{\circ}$, $E_{760} = 51-52^{\circ}$ Rt = 170 g (67 %)

(précipite instantanément le nitrate d'argent à 10 % avec production du sel d'argent instable).

ÉTHOXY ÉTHYNYL-1 [OL-1 MÉTHOXY-6 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTALÈNE (XXI) :

Dans un ballon à 4 tubulures (agitateur mécanique, réfrigérant, ampoule à brome et entrée de gaz) est préparée une solution de bromure d'éthyl-magnésium à partir de 12 g de Mg (0,5 atome g), 60 g de bromure d'éthyle (0,55 mol.) dans 150 ml d'éther anhydre. Après refroidissement à 0° , 42 g d'éthoxy acétylène (0,6 mol.) en solution, dans 100 ml d'éther sont lentement introduits (un important dégagement d'éthane a lieu pendant cette addition). L'ensemble est porté à ébullition sous reflux pendant 1 h. Le complexe magnésien formé donne une huile sombre se déposant au fond du ballon. 60 g de méthoxy-6 tétralone-1 (0,34 mol.) en solution dans 50 ml de benzène et 100 ml d'éther sont ensuite ajoutés à froid et à 0° . Le milieu est porté 4 h à ébullition sous reflux et ensuite il est agité une nuit à température ambiante. Les différentes opérations précédentes sont toutes effectuées en atmosphère d'azote. Le milieu réactionnel est décomposé par un mélange de glace et de chlorure d'ammonium. La couche organique est décantée et les eaux extraites à l'éther. La phase étherée est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium jusqu'à neutralité des eaux, puis séchée sur carbonate de potassium. L'évaporation de l'éther (après addition d'une goutte de pyridine) laisse un résidu brun sombre et visqueux.

Rt = 82 g en produit brut.

2 g ont été chromatographiés sur 60 g d'alumine neutre. Un seul produit est élué de la colonne (éluant benzène) et son spectre I.R. est celui de l'ester α - β éthylénique de réarrangement.

2 g ont été soumis à un essai de distillation sous un vide très poussé (0,01 mm) et à 120° le produit se décompose.

2 g en solution dans 30 ml de benzène anhydre sont décolorés par 10 g de charbon activé. On obtient dans ces conditions un produit jaune pâle sirupeux.

Spectre I.R. (Cl_4C) : ν ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$) = 2250 cm^{-1} , ν (OH) = 3600 cm^{-1}
(absence de bande carbonylée à 1665 cm^{-1})

ESTER ÉTHYLIQUE DE L'ACIDE MÉTHOXY-6 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTALIDÈNE-1 ACÉTIQUE (XXII) :

50 g d'éthoxy-éthynyl carbinol brut (0,2 mol.) sont dissous dans 100 ml de dioxane et l'ensemble est refroidi à 0°. 100 ml d'acide sulfurique à 10 % sont lentement ajoutés (1/2 h). (La réaction est très exothermique.) Le milieu est ensuite agité une nuit à température ambiante, puis 300 ml d'eau sont introduits. Après extraction à l'éther, lavage de la phase étherée à l'eau, séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, on obtient un résidu qui est distillé.

(Liquide jaune pâle) $E_{0,3} = 150-155^\circ$

Rt = 28 g (56 % à partir de la méthoxy-6 tétralone de part).

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν ($\text{C}=\text{O}$ ester) = 1725 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{alc. max.}} = 277 \text{ m } \mu$ ($\log \varepsilon = 4,06$).

Acide MÉTHOXY-6 TÉTRALYLIDÈNE-1 ACÉTIQUE (XXIII) :

25 g d'ester éthylénique (XXII) et 250 ml de méthanol potassique à 20 % sont portés à ébullition sous reflux pendant 3 h. Le méthanol est ensuite éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est dilué par 250 ml d'eau. Les produits neutres sont extraits à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique à 10 % (ne pas utiliser un excès d'acide) et il apparaît une huile claire qui cristallise lentement. Le produit est essoré, séché sous vide, décoloré en solution benzénique par le charbon activé puis recristallisé dans le benzène-éther de pétrole. On obtient dans ces conditions un produit blanc cristallisé en longues aiguilles.

F = 72-72,5 Rt = 16,5 g (77 %)

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (218) Calc. % C 71,54 H 6,47
Tr. 71,73 6,37

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν ($\text{C}=\text{O}$ de l'acide) = 1710 cm^{-1}

Sel de S-Benzylisothiuronium (aiguilles incolores) F=142-143° (alcool)

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (384,4) Calc. % N 7,29 C 65,61 H 6,29
Tr. 7,42 65,49 6,39

CHLORURE D'ACIDE DE L'ACIDE MÉTHOXY-6 TÉTRALYLIDÈNE-1 ACÉTIQUE (XXIV) :

12 g d'acide (0,055 mol) sont dissous dans 60 ml de benzène anhydre. À la solution ainsi obtenue, 12 g de chlorure d'oxalyle sont lentement ajoutés à la température ambiante. Un abondant dégagement gazeux se manifeste et la réaction est achevée au bout d'une heure. L'excès de chlorure d'oxalyle et le benzène sont évaporés sous pression réduite. Le chlorure d'acide brut n'est soumis à aucune purification.

Rt = 13 g en produit brut.

Amide (obtenue par action directe de l'ammoniaque concentré sur le chlorure d'acide). F = 147-150° (benzène-éther).

Analyse : $C_{13}H_{16}O_2N$ (217,3) Calc. % C 71,86 H 6,86 N 6,45
Tr. 71,92 6,92 6,63

N-DIMÉTHYL AMIDE DE L'ACIDE MÉTHOXY-6 TÉTRALYLIDÈNE-1 ACÉTIQUE (XXV) :

12 g de chlorure d'acide (0,05 mol.) en solution dans 60 ml de benzène anhydre sont traités par un courant de diméthylamine préalablement desséché. Le milieu réactionnel est maintenu à 0° (réaction très exothermique). Quand la solution est saturée d'amine (1/2 h.), l'abondant précipité de chlorhydrate de diméthylamine apparu dans le milieu réactionnel est essoré. L'évaporation du solvant laisse un résidu huileux qui est chromatographié sur alumine. On obtient dans ces conditions (éluant éther) un produit solide qui est recristallisé dans l'éther-éther de pétrole.

(Cristaux prismatiques transparents) F = 61-62° Rt = 7 g (56 %)

Analyse : $C_{15}H_{19}O_2N$ (245,3) Calc. % C 73,44 H 7,81 N 5,71
Tr. 73,43 7,61 5,69

(ÉTHOXY-2 VINYL)-1 OL-1 MÉTHOXY-6 TÉTRAHYDRO-1,2,3,4 NAPHTALÈNE (XXVI) :

60 g d'éthoxy-éthynyl-carbinol brut (0,24 mol.), 450 ml d'acétate d'éthyle redistillé, 4 ml de pyridine anhydre et 12 g de carbonate de calcium palladié à 5 % sont placés dans un appareil à hydrogénation sous pression atmosphérique. Au bout d'un intervalle de temps égal à 8 h, 4400 ml d'hydrogène ont été absorbés (l'absorption rapide au début de la réaction se ralentit par la suite et devient très faible en fin de réaction). Le catalyseur est filtré et l'acétate d'éthyle évaporé sous pression réduite. Le produit brut n'est soumis à aucune purification.

ALDÉHYDE MÉTHOXY-6 TÉTRALYLIDÈNE-1 ACÉTIQUE (XXVII) :

60 g d'éthoxy-vinyl-carbinol brut (0,24 mol.), 250 ml de dioxane et 100 ml d'acide sulfurique à 5 % sont agités 12 h à température ambiante. Après addition de 250 ml d'eau, les produits de la réaction sont extraits à l'éther, la phase organique est lavée à l'eau au carbonate de sodium à 3 %, à l'eau et enfin séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant laisse un résidu brun sombre qui cristallise partiellement. Nous avons purifié l'aldéhyde par l'intermédiaire de sa combinaison bisulfite. Le produit brut est traité par 50 g de métabisulfite de sodium en solution dans 200 ml d'eau et 100 ml d'alcool. Après un très léger chauffage suivi d'un heure d'agitation à température ambiante, la combinaison bisulfite est essorée et lavée à l'éther. Il reste une huile qui ne donne pas de combinaison et qui après distillation ne cristallise pas. L'aldéhyde est régénérée en mettant la combinaison en suspension dans 200 ml d'acide chlorhydrique à 10 % et 200 ml de benzène (agitation maintenue 12 h à température ambiante). La couche benzénique est ensuite décantée, lavée à l'eau, au carbonate de soude à 10 %, à l'eau et finalement séchée sur sulfate de soude. L'évaporation du solvant laisse un résidu solide qui est recristallisé dans le benzène-éther de pétrole (cristaux prismatiques jaune pâle).

Rt = 18 g (38 % à partir de la méthoxy-6 tétralone-1).

F = 90-91° $E_{0,01} = 132-136°$ (polymérise partiellement par distillation).

Analyse : $C_{13}H_{14}O_2$ (202) Calc. % C 77,20 H 6,98
Tr. 77,00 7,02

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν (C=O) = 1650 cm^{-1} ν (C-O-CH₃) = 1250 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ = $245\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,07$) $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ = $337\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,48$)

DNP : rouge grenat foncé F = $203-205^\circ$ (benzène-alcool).

Analyse : $C_{18}H_{18}O_5N_4$ (382) Calc. % C 59,68 H 4,75 N 14,65
Tr. 59,75 4,89 14,25

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{CHCl_3}$ = $414\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,59$)

SC : (pulvérulente blanche) F = $215-217^\circ$ (alcool)

Analyse : $C_{14}H_{17}O_2N_3$ (259) Calc. % C 64,84 H 6,61 N 16,21
Tr. 64,83 6,63 16,01

ALCOOL MÉTHOXY-6 TÉTRALYLIDÈNE-1 ÉTHYLIQUE (XXVIII) :

2 g d'hydruure de lithium aluminium en suspension dans 50 ml d'éther anhydre sont placés dans un ballon à trois tubulures (ampoule à brome, réfrigérant et agitateur mécanique). Après refroidissement à 0° , 12 g d'ester éthylique de l'acide méthoxy-6 tétralylidène-1 acétique (0,05 mol.) en solution dans 50 ml d'éther anhydre sont lentement ajoutés (1/2 h). On maintient l'agitation 1 h à 0° , puis 12 h à température ambiante. L'excès d'hydruure de lithium aluminium est détruit par addition de 15 ml d'acétate d'éthyle dans le milieu réactionnel. La décomposition est achevée par une solution saturée de chlorure d'ammonium (50 ml). La phase éthérée est décantée, la masse minérale est filtrée et bien lavée à l'éther. L'ensemble de la phase éthérée est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Le résidu d'évaporation du solvant est distillé.

(Huile jaune) $E_{0,2} = 135-140^\circ$ Rt = 8 g (80 %)

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν (OH) = 3610 et 3500 cm^{-1} (absence de bande C=O)

3-5 dinitro benzoate : Préparé par action de chlorure de 3-5 dinitro benzoyle sur l'alcool en solution benzénique et en présence de pyridine. Le produit de la réaction est purifié par chromatographie sur alumine (éluant : benzène-5 éther de pétrole-5).

(Micro aiguilles jaunes) F = $135-137^\circ$ (éther)

Analyse : $C_{20}H_{18}O_7N_2$ Calc. % C 60,30 H 4,55 N 7,03
Tr. 60,41 4,71 7,13

OXYDATION de l'ALCOOL (XXVIII) par le BIOXYDE de MANGANÈSE :

1,5 g d'alcool en solution dans 50 ml d'éther anhydre sont agités une semaine à température ambiante, en atmosphère d'azote et en présence de 15 g de bioxyde de manganèse. Ce dernier est ensuite éliminé du milieu par filtration. La phase éthérée est récupérée. L'évaporation de l'éther laisse un résidu recristallisé dans le benzène-éther de pétrole.

F = $88-90^\circ$ Rt = 0,6 g (36 %) F (mélangé avec l'aldéhyde [XXVII]) = $89-90^\circ$

Spectres U.V. et I.R. superposables à ceux de l'aldéhyde.

DNP et SC identiques à celles de l'aldéhyde.

DEUXIÈME PARTIE

ACÉTOXY-DIÈNES DE LA SÉRIE HYDRONAPHTALÉNIQUE

Les trois acétoxy-diènes suivants ont été préparés en utilisant la réaction d'échange entre l'acétate d'isopropényle et le composé carbonylé (cétones ou aldéhyde α - β éthyléniques). L'appareil utilisé est celui qui a été décrit à propos de la synthèse de l'acétate d'énol de l'acéthyl-1 méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène (XIV). Les proportions utilisées sont les suivantes : 0,05 mol. de produit carbonylé, 120 ml d'acétate d'isopropényle et 200 mg d'acide para-toluène sulfonique. Le mélange ainsi obtenu est porté à ébullition sous reflux jusqu'à ce que l'acétone ne distille plus (12 h environ). Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec 250 ml d'éther anhydre, puis lavé avec une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, et à l'eau. La solution étherée est séchée sur carbonate de potassium. Une goutte de pyridine est incorporée à la solution avant l'évaporation du solvant.

Dans le cas particulier de l'acéthyl-1 dihydro-3,4 naphthalène, l'acide para-toluène sulfonique s'étant avéré inactif il a été remplacé par 0,5 ml d'acide sulfurique concentré pur et avant de reprendre le milieu réactionnel par l'éther il est indispensable de neutraliser l'acide par addition de 2 g d'acétate de sodium anhydre. Le reste des opérations reste inchangé.

(ACÉTOXY-1 VINYL)-1 DIHYDRO-3,4 NAPHTALÈNE (I) :

Nous avons obtenu 20 g de cet acétoxy-diène (I) à partir de 21 g d'acéthyl-1 dihydro-3,4 naphthalène. Rt = 80 %

(Liquide huileux jaune vif) $E_{0,2} = 122-125^{\circ}$

Spectre I.R. (S_2C) : ν (C=O ester) = 1750 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 233\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon = 4,53$).

(ACÉTOXY-1 VINYL)-1 MÉTHOXY-6 DIHYDRO-3,4 NAPHTALÈNE (II) :

A partir de 8,5 g de produit cétonique nous avons obtenu 6,5 g d'acétoxy-diène.

(Liquide jaune huileux) $E_{0,01} = 120-125^{\circ}$ Rt = 65 %

Spectre I.R. (S_2C) : ν (C=O ester) = 1755 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{alc.}}^{\text{max.}} = 232\text{ m}\mu$ ($\log \varepsilon 4,56$).

(ACÉTOXY-2 VINYL)-1 MÉTHOXY-6 DIHYDRO-3,4 NAPHTALÈNE (III) :

Ce produit n'est distillable que sur de très faibles quantités (500 mg), sur des quantités de l'ordre de 5 à 6 g on note une décomposition brutale vers 130°.

14 g d'aldéhyde (XXVII) produisent 16 g d'acétoxy-2 diène brut.

Rt = 94 % $E_{0,01} = 135-140^\circ$ (huile jaune).

Spectre I.R. (S_2C) : ν (C=O ester) = 1775 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 275\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,16$) $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 245\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,12$).

CONDENSATIONS AVEC LA PARA-BENZOQUINONE

Anti-cis OCTAHYDRO-1,4,5,6,12,13,14,15 ACÉTOXY-11 DIONE-1,4 CHRYSENE (IV) :

4,28 g d'(acétoxy-1 vinyl)-1 dihydro-3,4 naphthalène (0,02 mol.) en solution dans 100 ml de cyclohexane anhydre sont traités par 1,1 g de quinone fraîchement sublimée. Le milieu réactionnel est abandonné 24 h à température ambiante à l'abri de la lumière (un léger trouble est noté au bout de cet intervalle de temps), puis est porté à ébullition sous reflux pendant 20 h. Un produit commence à cristalliser après 6 h de reflux. Après refroidissement le produit solide est essoré et débarrassé de la quinone qui l'accompagne par lavage à l'éther (Rt = 850 mg). La liqueur-mère, après une addition supplémentaire de quinone (1 g) est portée à nouveau à ébullition sous reflux pendant 20 h. 450 mg de produit d'addition sont ainsi récupérés. Le produit d'addition peut être recristallisé dans le tétrachlorure de carbone.

Rt = 1,3 g (20 % à partir de l'acétoxy-diène) F = $138-140^\circ$

Analyse : $C_{20}H_{18}O_4$ (322) Calc. % C 74,52 H 5,63
Tr. 74,42 5,73

Spectre I.R. (Cl_4C) : ν (C=O) = 1690 cm^{-1} et ν (C=O ester) = 1760 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 236\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,26$).

ACTION DE LA CHALEUR SUR LE PRODUIT D'ADDITION (IV) :

50 mg du produit d'addition (IV) en solution dans 10 ml de benzène sont portés à 130° pendant 4 h dans un tube scellé. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui est recristallisé dans le tétrachlorure de carbone.

F = $138-139^\circ$ F (mélangé avec [IV]) = $138-140^\circ$

Anti-cis DÉCAHYDRO-1,2,3,4,5,6,12,13,14,15, ACÉTOXY-11 DIONE-1,4 CHRYSENE (VI) :

500 mg du produit d'addition (IV) en solution dans 50 ml d'acide acétique cristallisable contenant 1 ml d'eau distillée sont agités à l'aide d'un agitateur magnétique. 500 mg de zinc en poudre (préalablement activé par lavage avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et suivi de 4 lavages à l'eau e

à l'alcool) sont lentement ajoutés par petites portions à la température ambiante. L'agitation est maintenue 12 h, l'excès de zinc est filtré et le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite à 40°. Le résidu qui contient de l'acétate de zinc est épuisé avec 100 ml de tétrachlorure de carbone. La solution ainsi obtenue est concentrée à 20 ml et additionnée de 2 ml d'éther de pétrole. Après un repos de 24 h un produit cristallisé en prismes incolores est essoré. Rt = 120 mg (F = 140-142°). La liqueur-mère est chromatographiée sur 20 g d'alumine neutre. Le mélange éther-5 acétone-5 permet d'éluer 257 mg d'un produit à point de fusion 142-143° (Cl₄C).

Rt total = 377 mg (75 %) F = 140-143° (tétrachlorure de carbone)

F (mélangé avec le produit initial) = 115-131°

Analyse : C₂₀H₂₀O₄ (324) Calc. % C 74,05 H 6,22
Tr. 74,17 6,20

Spectre I.R. (Cl₄C) : ν (C=O) = 1720 cm⁻¹ ν (C=O ester) = 1760 cm⁻¹

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}}$ = 252 m μ (log ϵ 4,13)

Trans-anti-cis DÉCAHYDRO-1,4,5,6,11,12,13,14,15,16 TRIONE-1,4,11 CHRYSÈNE (V) :

2 ml d'acide chlorhydrique à 10 % sont ajoutés à une solution de 200 mg de produit d'addition (IV) dans 30 ml de dioxane. L'ensemble est porté à ébullition sous reflux pendant 1 h (au bain-marie). Après dilution avec 100 ml d'eau le produit est extrait au tétrachlorure de carbone. La phase organique est lavée au bicarbonate de sodium à 5 %, à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Le résidu d'évaporation du solvant est recristallisé dans l'éther-éther de pétrole.

F = 153-155° Rt = 97 mg

Analyse : C₁₈H₁₈O₃ (280) Calc. % C 77,12 H 5,75
Tr. 77,31 5,82

Spectre I.R. (nujol) : ν (C=O) = 1715 cm⁻¹ ν (C=O éthylénique) = 1690 cm⁻¹

Trans-anti-cis DODÉCAHYDRO-1,2,3,4,5,6,11,12,13,14,15,16 TRIONE-1,4,11 CHRYSÈNE (VII) :

100 mg d'acétate d'énol réduit (VI), 15 ml de dioxane et 1 ml d'acide chlorhydrique à 10 % sont portés à ébullition sous doux reflux pendant 1 h. Le milieu est dilué avec 50 ml d'eau et le produit de la réaction est extrait au tétrachlorure de carbone. La couche organique est lavée au bicarbonate de sodium à 5 %, à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Le résidu d'évaporation du solvant est chromatographié sur 10 g d'alumine. L'acétate d'éthyle permet d'éluer 57 mg d'un produit solide qui est recristallisé dans 5 ml de chloroforme. 37 mg d'un produit cristallisé en aiguilles blanches sont ainsi obtenus.

F = 145-146° Rt = 40 %

Analyse : C₁₈H₁₈O₃ (282) Calc. C 76,57 H 6,43
Tr. 76,67 6,61

Spectre I.R. (CHCl₃) : ν (C=O) = 1725 cm⁻¹

PRÉPARATION A PARTIR DE LA TRICÉTONE (V) :

60 mg de tricétone trans-anti-cis (V) en solution dans 10 ml d'acide acétique cristallisable sont traités par 100 mg de zinc en poudre (agitation magnétique maintenue 12 h à température ambiante). Après filtration, l'acide acétique est évaporé sous pression réduite (60°) et le résidu extrait au tétra-

chlorure de carbone. La chromatographie sur 6 g d'alumine permet d'obtenir 28 mg d'un produit solide (éluant éther-acétate d'éthyle), recristallisé dans le chloroforme.

F = 144-145° F (mélangé avec [VII]) = 144-146°

Analyse : $C_{18}H_{18}O_3$ (282) Calc. % C 76,57 H 6,43
Tr. 76,31 6,21

Trans-anti-trans DODÉCAHYDRO-1,2,3,4,5,6,11,12,13,14,15,16 TRIONE-1,4,11 CHRYSÈNE (VIII) :

100 mg de dicétone trans-anti-cis (VI) en solution dans 5 ml de dioxane sont introduits dans une colonne contenant 10 g d'alumine basique (2 % de soude caustique). Le produit est laissé 1/2 h au contact de l'alumine basique, puis il est élué avec du dioxane anhydre. On obtient dans ces conditions un produit solide blanc qui est recristallisé dans le benzène-éther.

(Prismes incolores) F = 164-166°

F (mélangé avec la tricétone trans-anti-cis [VII]) = 135-152° Rt=41 mg

Analyse : $C_{18}H_{18}O_3$ (282) Calc. C 76,57 H 6,43
Tr. 76,54 6,59

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν (C=O) = 1725 cm^{-1}

PAR ISOMÉRISATION DE LA TRICÉTONE TRANS-ANTI-CIS (VII) :

La chromatographie sur 3 g d'alumine basique de 30 mg de tricétone trans-anti-cis (VII) produit 12 mg de tricétone trans-anti-trans (VIII).

F = 162-165° (benzène-éther)

F (mélangé avec (VIII) authentique) = 163-165°

Trans-anti-cis DODÉCAHYDRO-1,2,3,4,5,6,11,12,13,14,15,16 DIMÉTHOXY-1 DIONE-4,11 CHRYSÈNE (IX) :

180 mg de la dicétone acétate d'énol (VI) sont dissous dans 15 ml de méthanol anhydre. A cette solution, 5 gouttes méthanol chlorhydrique saturé sont ajoutées. Après une douce ébullition sous reflux de 30 minutes, le mélange réactionnel est dilué avec 100 ml d'éther et 500 mg de carbonate de sodium anhydre sont introduits afin de neutraliser l'acide chlorhydrique. La solution est filtrée et le filtrat est rapidement lavé à l'eau et séché sur carbonate de sodium. Le résidu d'évaporation du solvant est recristallisé dans le benzène-éther de pétrole. Une nouvelle recristallisation dans l'acétone conduit à des cristaux prismatiques incolores.

F = 195-196° Rt = 60 mg (30 %)

Analyse : $C_{20}H_{24}O_4$ (328) Calc. % C 73,14 H 7,37
Tr. 73,18 7,22

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν (C=O) = 1715 cm^{-1}

et ν (acétal) = 1052, 1100, 1125, 1180 cm^{-1} .

**Anti-cis OCTAHYDRO-1,4,5,6,12,13,14,15 MÉTHOXY-8 ACÉTOXY-11
DIONE-1,4 CHRYSÈNE (X) :**

2,5 g d'(acétoxy-1 vinyl)-1 dihydro-3,4 méthoxy-6 naphthalène (0,01 mol.) en solution dans 100 ml de cyclohexane anhydre sont traités par 1,1 g (0,01 mol.) de quinone fraîchement sublimée. Le mélange est abandonné 12 h à température ambiante (à l'abri de la lumière), puis porté 12 h à ébullition sous reflux. Après retour à la température ambiante, le produit qui a cristallisé est essoré et purifié par lavage à l'éther. (Rt = 300 mg). La liqueur-mère après une addition supplémentaire de 1 g de quinone est portée à nouveau à ébullition sous reflux (12 h). 220 mg de produit d'addition sont ainsi récupérés.

F = 130-132° Rt = 520 mg (14 %)

Analyse : $C_{21}H_{20}O_5$ (352) Calc. % C 71,58 H 5,72
Tr. 71,57 5,85

Spectre I.R. (nujol) : ν (C=O ester) = 1745 cm^{-1} et ν (C=O) = 1680 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{max}^{alc.}$ = 261 m μ (log ϵ 3,97).

**Anti-cis DÉCAHYDRO-1,2,3,4,5,6,12,13,14,15 MÉTHOXY-8 ACÉTOXY-11
DIONE-1,4 CHRYSÈNE (XI) :**

300 mg de produit d'addition (X) sont dissous dans 25 ml d'acide acétique pur et soumis à une agitation magnétique, tandis que 300 mg de zinc en poudre et activé sont lentement introduits. L'agitation est maintenue 12 h, l'excès de zinc est filtré, et le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite à 50°.

Le résidu d'évaporation est épuisé à l'aide de 100 ml de tétrachlorure de carbone. La solution ainsi obtenue est concentrée (10 ml) et après un repos de 24 h à la température ambiante apparaît un produit cristallisé (prismes transparents).

F = 165-167° Rt = 200 mg (65 %)

Analyse : $C_{21}H_{22}O_5$ (354) Calc. % C 71,17 H 6,26
Tr. 71,00 6,35

Spectre I.R. (nujol) : ν (C=O ester) = 1745 cm^{-1} ν (C=O) = 1710 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{max}^{alc.}$ = 262 m μ (log ϵ = 3,94),

**Trans-anti-cis DODÉCAHYDRO-1,2,3,4,5,6,11,12,13,14,15,16 MÉTHOXY-8
TRIONE-1,4,11 CHRYSÈNE (XII) :**

35 mg de l'acétate d'énol dicétone (XI) sont dissous dans 5 ml de dioxane et à la liqueur ainsi obtenue sont ajoutées 2 gouttes d'acide chlorhydrique à 10 %. L'ensemble est porté à une douce ébullition sous reflux de 30 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec 50 ml d'eau et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée au bicarbonate de sodium à 5 % à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Le résidu d'évaporation du solvant, semi-cristallisé est chromatographié sur 3 g d'alumine. L'éther anhydre permet d'éluer 24 mg d'un produit pulvérulent jaune clair qui est purifié par sublimation sous vide très poussé (0,01 mm, 160-180°). Après sublimation il est recristallisé dans l'éther.

F_m = 148-150° Rt = 17 mg (52 %)

Analyse : $C_{19}H_{20}O_4$ (312) Calc. % C 73,06 H 6,45
Tr. 72,95 6,54

Spectre I.R. (CHCl₃) : ν (C=O) = 1720 cm^{-1}

Trans-anti-trans DODÉCAHYDRO-1,2,3,4,5,6,11,12,13,14,15,16 MÉTHOXY-8 TRIONE-1,4,11 CHRYSÈNE (XIII) :

60 mg d'acétate d'énol réduit (XI) sont dissous dans 4 ml de dioxane anhydre et la solution ainsi obtenue est introduite dans une colonne à chromatographie contenant 5 g d'alumine basique (2 % de soude caustique). Le contact entre le produit et l'alumine est maintenu 1/2 h. Après élution avec le dioxane on obtient un produit qui est recristallisé dans l'éther (prismes transparents).

$F_m = 138-140^\circ$ F_m (mélangé avec la tricétone trans-anti-cis [XII]) = $122-140^\circ$.

Analyse : $C_{19}H_{20}O_4$ (312) Calc. % C 73,06 H 6,45

Tr. 72,91 6,57

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν (C=O) = 1720 cm^{-1}

PAR ISOMÉRISATION DE LA TRICÉTONÉ TRANS-ANTI-CIS (XII) :

11 mg de tricétone en solution dans 1,5 ml de dioxane sont soumis à l'action de 2 g d'alumine basique suivant la technique décrite ci-dessus. On obtient dans ces conditions 5 mg d'un produit qui est recristallisé dans l'éther.

$F_m = 138-139^\circ$ F_m (mélangé avec (XIII) authentique) = $138-140^\circ$

Syn-cis OCTAHYDRO-1,4,5,6,12,13,14,15 MÉTHOXY-8 ACÉTOXY-12 DIONE-1,4 CHRYSÈNE (XIV) :

A une solution de 4,9 g d'(acétoxy-2 vinyl)-1 dihydro-3,4 naphthalène (0,02 mol.) dans 100 ml de cyclohexane sont ajoutés 12,16 g de benzoquinone (0,02 mol.) en solution dans 250 ml de cyclohexane. Dès la réalisation du mélange une coloration rouge vif apparaît accompagnée d'un trouble de plus en plus dense. Le milieu est abandonné 12 h à température ambiante et à l'obscurité. Le produit jaune pulvérulent qui a cristallisé dans le milieu réactionnel est essoré et débarrassé de la quinone qui l'accompagne par lavage à l'éther.

$F = 103-104^\circ$ $R_t = 3,6\text{ g}$ (52 %)

Analyse : $C_{21}H_{20}O_5$ (352) Calc. % C 71,58 H 5,72

Tr. 71,75 5,69

Spectre I.R. (Cl_4C) : ν (C=O ester) = 1740 cm^{-1} ν (C=O) = 1690 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}} = 270\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,21$)

RÉDUCTION DU Syn-cis OCTAHYDRO-1,4,5,6,12,13,14,15 MÉTHOXY-8 ACÉTOXY-12 DIONE-1,4 CHRYSÈNE par l'ACIDE ACÉTIQUE-ZINC :

500 mg du produit d'addition (XIV) en solution dans 30 ml d'acide acétique sont traités par 500 mg de zinc (lentement introduits par petites portions). Le milieu est maintenu 1 h à 25° , l'excès de zinc est filtré et 100 ml d'eau distillée sont ajoutés au filtrat. Le produit est extrait à l'éther. La phase organique est lavée au bicarbonate de sodium à 10 %, à l'eau et séchée. L'évaporation de l'éther laisse un résidu très sirupeux. Par cristallisation dans 40 ml de tétrachlorure de carbone anhydre à 0° on obtient au bout de 24 h un produit microcristallisé blanc, auquel nous attribuons la structure du Syn-cis décahydro-1,2 3,4,5,6,12,13,14,15 méthoxy-8 ol-12 chrysène (XV).

$F = 152-156^\circ$ $R_t = 92\text{ mg}$ (18 %)

Analyse : $C_{19}H_{20}O_4$ (312) Calc. C 73,06 H 6,45

Tr. 72,86 6,43

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν (C=O) = 1715 cm^{-1} ν (OH) = 3500 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ = $271 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,12$).

Les eaux-mère, concentrées (jusqu'à 15 ml) et diluées avec 20 ml d'éther de pétrole fournissent, après un refroidissement de 12 h à 0° , un produit cristallisé en aiguilles jaunes. Nous attribuons à ce produit la structure de l'octahydro-1,2,3,4,5,6,14,15 méthoxy-8 dione-1,4 chrysène (XVI).

F = $122-124^\circ$ Rt = 108 mg (22 %)

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (294) Calc. % C 77,53 H 6,16

Tr. 77,88 5,99

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν (C=O) = 1705 et 1665 cm^{-1} ν (C=C) = 1610 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ = $320 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,08$)

RÉDUCTION DU Syn-cis OCTAHYDRO-1,4,5,6,12,13,14,15 MÉTHOXY-8 ACÉTOXY-12 DIONE-1,4 CHRYSÈNE PAR LE PLATINE ADAMS :

250 mg d'oxyde de platine sont saturés d'hydrogène sous la pression atmosphérique (en suspension dans 30 ml d'acétate d'éthyle). 2 g du produit d'addition (XIV) en solution dans 30 ml d'acétate d'éthyle sont ensuite introduits dans l'appareil à hydrogénation. La réaction est arrêtée après une absorption de 125 ml d'hydrogène. Le catalyseur est filtré et le solvant évaporé sous vide. La recrystallisation du résidu dans le benzène-éther de pétrole conduit à un produit pulvérulent jaune (F = $137-152^\circ$, Rt = 884 mg). Aucun autre produit solide ne peut être obtenu à partir des eaux-mère (même après chromatographie sur alumine neutre). Le produit solide est recrystallisé dans le méthanol. On obtient un solide blanc qui est recrystallisé à son tour dans le chlorure de méthylène-éther. Nous attribuons à ce produit la structure du Syn-cis décahydro-1,2,3,4,5,6,12,13,14,15 méthoxy-8 acétoxy-12 chrysène (XVII).

F = $190-193^\circ$ Rt = 232 mg

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (354) Calc. % C 71,17 H 6,26

Tr. 71,21 6,36

Spectre I.R. (CHCl_3) : ν (C=O ester) = 1740 cm^{-1} ν (C=O) = 1725 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ = $275 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,17$).

Les eaux-mère de recrystallisation dans le méthanol après évaporation du solvant fournissent un 2^e produit qui est recrystallisé dans le chlorure de méthylène-éther et que nous ne sommes pas parvenu à identifier avec certitude.

(Aiguilles jaunes) F = $150-152^\circ$.

Syn-cis DÉCAHYDRO-1,2,3,4,5,6,12,13,14,15 MÉTHOXY-8 TRI-HYDROXY-1,4,12 CHRYSÈNE (XVIII) :

A une suspension de 600 mg d'hydrure de lithium aluminium dans 25 ml de tétrahydrofurane anhydre sont lentement ajoutés 150 mg de (XVII) en solution dans 25 ml de tétrahydrofurane. Le milieu est porté 1 h à ébullition sous reflux, puis agité 12 h à température ambiante. L'excès d'hydrure de lithium est décomposé à froid par 8 ml d'eau distillée. Les produits minéraux sont éliminés par filtration. 100 ml d'éther sont ajoutés au filtrat qui est ensuite lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui est recrystallisé dans le tétrahydrofurane-éther de pétrole.

120 mg de diacide (XX) sont ajoutés à 30 ml d'une solution étherée de diazométhane à 0° (préparée à partir de 1 g de nitroso-méthylurée). Un important dégagement gazeux est noté dès la réalisation du mélange. Ce dernier est abandonné 12 h à 0°. L'excès de diazométhane et l'éther sont évaporés sous pression réduite à 30°, tandis que le résidu est repris par de l'éther, lavé à la soude à 5 %, à l'acide chlorhydrique à 5 %, à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Le résidu d'évaporation de l'éther est filtré en solution benzénique dans une courte colonne contenant 1 g d'alumine. La recrystallisation dans l'éther-éther de pétrole fournit des cristaux prismatiques transparents.

$F_m = 104-105^\circ$ $R_t = 45$ mg

Analyse : $C_{18}H_{20}O_5$ (316) Calc. % C 68,34 H 6,37
Tr. 67,98 6,29

Spectre I.R. ($CHCl_3$) : ν (C=O ester et cétone) = $1720-1735\text{ cm}^{-1}$

ANHYDRIDE DE L'ACIDE Trans-anti-cis CÉTO-4 OCTAHYDRO-1,2,3,4, 9,10,11,12 PHÉNANTHRÈNE DICARBOXYLIQUE-1,2 (XXI) :

60 mg de diacide (XX) en solution dans 2 ml de chlorure d'acéthyle redistillé sont portés 1 h à ébullition sous reflux. L'excès de chlorure d'acéthyle est évaporé sous pression réduite et le résidu semi-cristallisé est sublimé sous vide poussé (0,01 mm, 140°). Un produit cristallisé est obtenu dans ces conditions.

$F_m = 158-160^\circ$ $R_t = 32$ mg

Analyse : $C_{16}H_{14}O_4$ (270) Calc. % C 71,10 H 5,22
Tr. 71,31 5,44

HYDROLYSE DE L'ANHYDRIDE :

20 mg de l'anhydride (XXI) après hydrolyse par une solution de carbonate de sodium à 100° pendant 1 h, fournissent 11 mg de diacide (XX).

$F_m = 196-197^\circ$ F_m (mélangé avec (XX) authentique) = $196-199^\circ$

ACIDE Trans-anti-cis MÉTHOXY-7 CÉTO-4 OCTAHYDRO-1,2,3,4,9,10,11,12 PHÉNANTHRÈNE DICARBOXYLIQUE-1,2 (XXIII) :

500 mg d'(acétoxy-1 vinyl)-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphthalène (0,005 mol.) en solution dans 15 ml de benzène anhydre sont traités par 1 g d'anhydride maléique (0,01 mol.). Le milieu réactionnel est ensuite porté 8 h à ébullition sous reflux. Le résidu d'évaporation du solvant est hydrolysé par une solution de carbonate de sodium à 100° pendant 2 h. Les produits neutres sont extraits à l'éther et l'acidification de la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique à 30 % conduit à un produit solide qui est isolé du milieu réactionnel par extraction à l'éther. La phase organique après lavage à l'eau est séchée et évaporée. Le résidu est décoloré sur plaque poreuse et recristallisé dans l'acétone.

$F_m = 192-195^\circ$ $R_t = 85$ mg (13 %)

Analyse : $C_{17}H_{18}O_6$ (318) Calc. % C 64,14 H 5,70
Tr. 63,97 5,66

TABLEAUX

TABLEAU A

T A B L E A U B

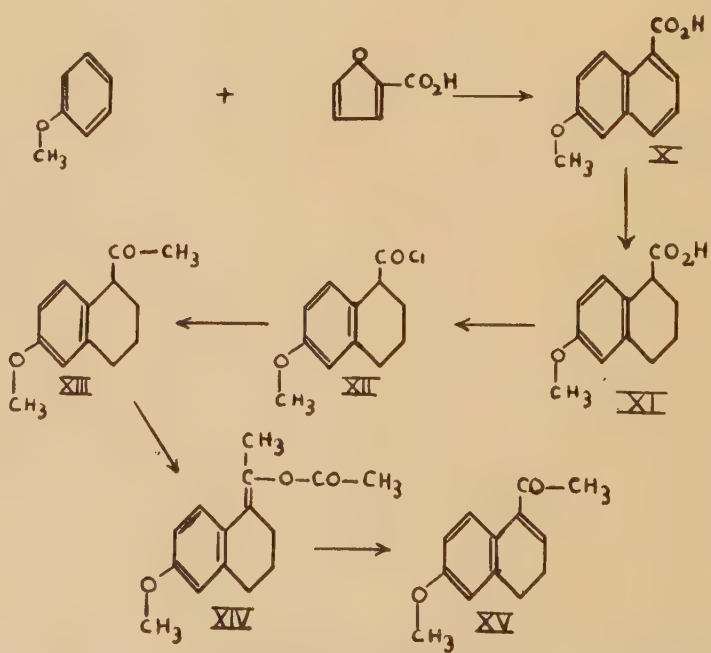
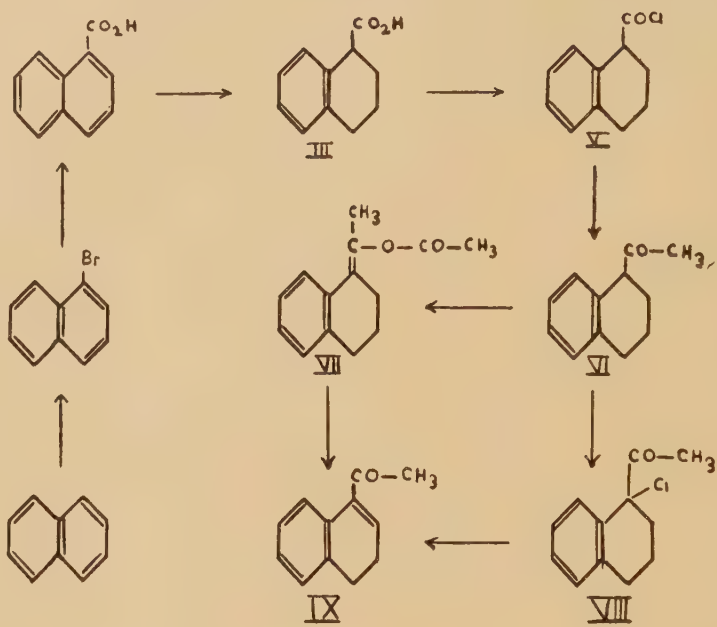


TABLEAU C

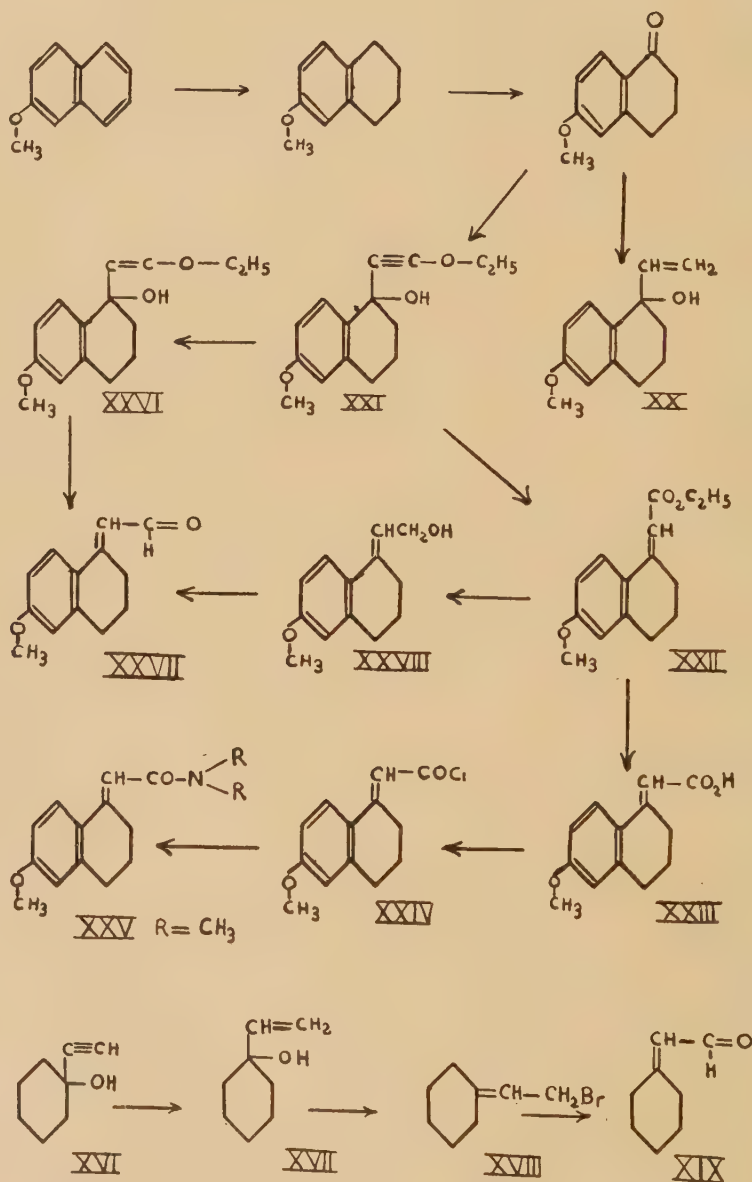


TABLEAU D

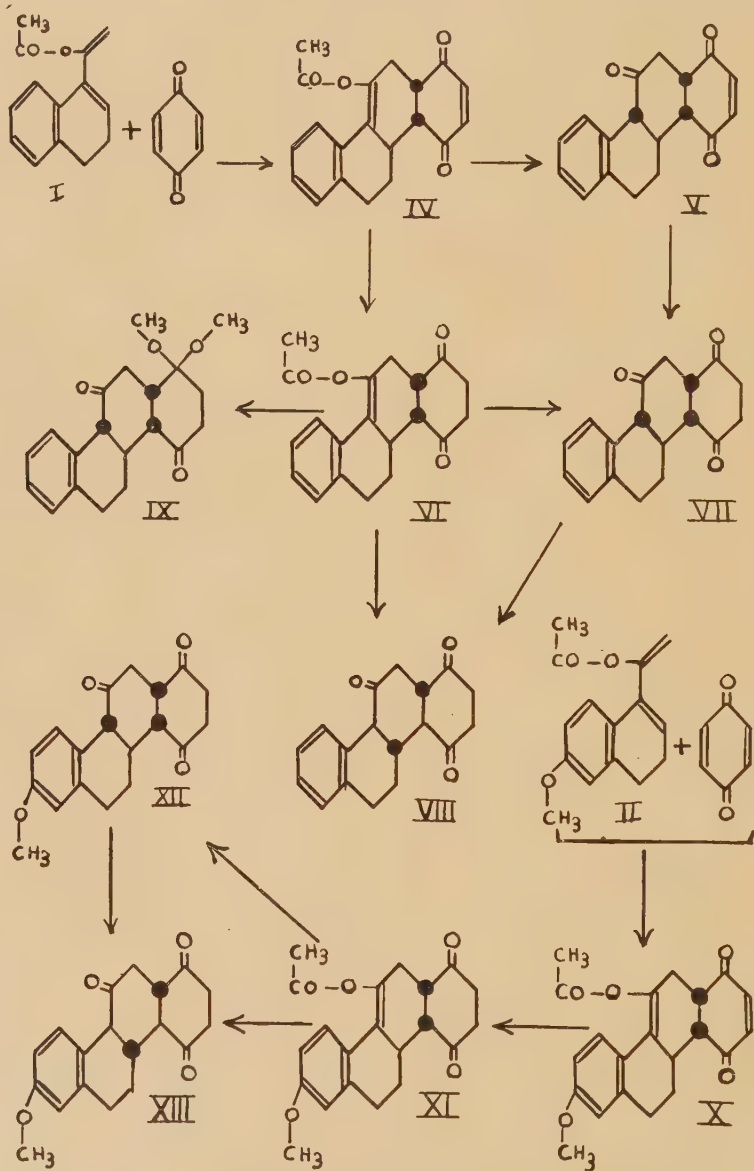
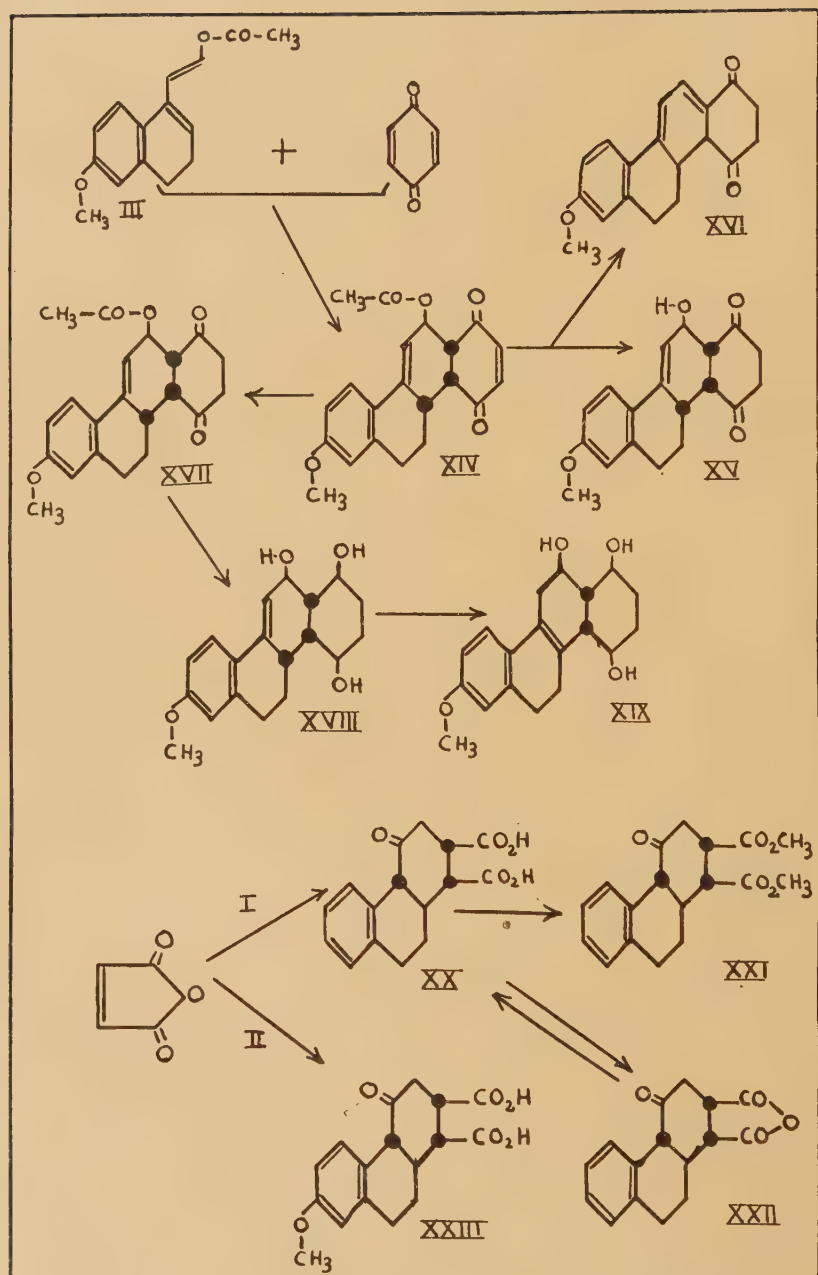


TABLEAU E



BIBLIOGRAPHIE

- [1] W.-E. BACHMANN, W. COLE et A.-L. WILDS. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 974 et *Ibid.*, 1940, **62**, 824.
- [2] W.-S. JOHNSON, J.-W. PETERSEN et C.-D. GUTSCHE. — *Ibid.*, 1945, **67**, 2274 et *ibid.*, 1947, **69**, 2942.
- [3] W.-E. BACHMANN, S. KUSHNER et A.-C. STEVENSON. — *Ibid.*, 1942, **64**, 974.
- [4] G. ANNER et K. MIESCHER. — *Helv. Chem. Act.*, 1949, **32**, 1957 et *ibid.*, 1950, **33**, 1879.
- [5] W.-S. JOHNSON et R.-G. CHRISTIANSEN. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 5511 et *ibid.*, 1957, **79**, 1995.
- [6] W.-S. JOHNSON, B. BANNISTER, R. PAPPO et J.-E. PIKE. — *Ibid.*, 1956, **78**, 6354.
- [7] Mc R.-B. WOODWARD, F. SANDHEIMER, D. TAUB, K. HEUSLER et M. LAMORE. — *Ibid.*, 1952, **74**, 4223.
- [8] L.-H. SARETT, G.-E. ARTH, R.-M. LUKES, R.-E. BEYLER, G.-I. POOS, W.-F. JOHNS et J.-M. CONSTANTIN. — *Ibid.*, 1952, **74**, 4974.
- [9] L.-H. SARETT, R.-M. LUKES, G.-I. POOS, J.-M. ROBINSON, R.-E. BEYLER, M. VANDEGRIFT et G.-E. ARTH. — *Ibid.*, 1952, **74**, 1393 et 1406 et *ibid.*, 1953, **75**, 422, 1707, et 2112.
- [10] E. DANE, O. HOSS, A.-W. BINDSEIL et J. SCHMITT. — *Ann. Chem.*, 1937, **532**, 39.
- [11] E. DANE et K. EDER. — *Ibid.*, 1939, **539**, 207.
- [12] E. DANE, J. SCHMITT. — *Ibid.*, 1939, **537**, 246.
- [13] G. SINGH. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 6109.
- [14] W.-E. BACHMANN et L.-B. SCOTT. — *Ibid.*, 1948, **70**, 1462.
- [15] W.-E. BACHMANN et J.-M. CHEMERDA. — *Ibid.*, 1948, **70**, 1468.
- [16] W.-E. BACHMANN et J. CONTROULIS. — *Ibid.*, 1951, **73**, 2636.
- [17] J. HEER et K. MIESCHER. — *Helv. Chem. Act.*, 1948, **31**, 219.
- [18] I.-N. NAZAROV, I.-V. TORGOV et G.-P. VERKHOLETOVA. — *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.*, 1957, **112**, 1067.
- [19] I.-N. NAZAROV, V.-F. KUCHEROV et G.-P. KUGATOVA. — *Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R. (Div. Chem.)*, 1955, 429.
- [20] I.-N. NAZAROV et T.-D. NAGIBINA. — *Zhur. Obshch. Khim.*, 1949, **19**, 531 et *Chem. Abs.*, 1950, **44**, 8912.

- [21] I.-N. NAZAROV, G.-P. VERKHOLETOVA et I.-V. TORGOV. — *Izvest. Akad. Nauk.*, 1959, 260.
- [22] I.-N. NAZAROV et L.-A. GURVICH. — *Izvest. Akad. Nauk.*, 1959, 269.
- [23] I.-N. NAZAROV, L.-D. BERGELSON. — *Zhur. Obshch. Khim.*, 1950, **20**, 648, et *Chem. Abs.*, 1950, **44**, 8913.
- [24] A.-M. GADDIS et L.-W. BUTZ. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 117, 1165, 1203.
- [25] J.-E. COLE, W.-S. JOHNSON, P.-A. ROBINS et J. WALKER. — *Proc. Chem. Soc.*, 1958, 114.
- [26] K. ALDER, M. SCHUMACHER et WOLFF. — *Ann. Chem.*, 1949, **564**, 79.
- [27] K. ALDER et G. STEIN. — *Angew. Chem.*, 1937, **50**, 510.
- [28] K. ALDER. — *Ann. Chem.*, 1951, **571**, 157.
- [29] J.-S. MEEK, F.-J. LORENZI et S.-J. CRISTOL. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 1830.
- [30] D. GRAIG, J.-J. SHIMAN, J. KIEHL, F. WIDMER, R. FOWLER et A. HAWTHORNE. — *Ibid.*, 1954, **76**, 4573.
- [31] D. GRAIG. — *Ibid.*, 1951, **73**, 4889.
- [32] W.-S. JOHNSON. — *Ibid.*, 1953, **75**, 1498.
- [33] R. ROBINSON et A. KOEBNER. — *J. Chem. Soc.*, 1938, 1390 et 1994.
- [34] D. NASIPURI, A.-C. CHAUDHURI et J. ROY. — *Ibid.*, 1958, 2734.
- [35] W.-S. JOHNSON, A.-D. KEMP, R. PAPPO, J. ACKERMAN et N.-F. JOHNS. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 6312.
- [36] W.-S. JOHNSON, R. PAPPO et W.-F. JOHNS. — *Ibid.*, 1956, **78**, 6339.
- [37] G.-I. POOS, G.-E. ARTH, R.-E. BEYLER et L.-H. SARETT. — *Ibid.*, 1953, **75**, 423.
- [38] R.-M. LUKES, G.-I. POOS, R.-E. BEYLER, W.-F. JOHNS et L.-H. SARETT. — *Ibid.*, 1953, **75**, 1707.
- [39] L.-H. SARETT, W.-F. JOHNS, R.-E. BEYLER, R.-M. LUKES, G.-I. POOS et G.-E. ARTH. — *Ibid.*, 1953, **75**, 2113.
- [40] L.-H. SARETT, G.-E. ARTH, R.-M. LUKES, R.-E. BEYLER, G.-I. POOS et J.-M. CONSTANTIN. — *Ibid.*, 1952, **74**, 4974.
- [41] L.-A. FAVORSKAYA et L.-V. FEDOROVA. — *Zhur. Obshch. Khim.*, 1954, **24**, 242. *Chem. Abs.*, 1955, **49**, 4538.
- [42] L.-A. FAVORSKAYA et I.-N. MAKAROVA. — *Ibid.*, 1955, **25**, 1477. *Chem. Abs.*, 1956, **50**, 4883.
- [43] M.-F. ANSELL et G.-T. BROOKS. — *J. Chem. Soc.*, 1956, 4518, et *Chem. and Ind.*, 1955, 916.
- [44] I.-N. NAZAROV, V.-F. KUCHEROV, V.-M. ANDREEV et G.-M. SEGAL. — *Dokl. Akad. Nauk., S.S.S.R.*, 1955, **104**, 729. *Chem. Abs.*, 1956, **50**, 11304.
- [45] F. WINTERNITZ et C. BALMOSSIÈRE. — *Tetrahedron*, 1958, **2**, 100.
- [46] F. WINTERNITZ et C. BALMOSSIÈRE. — *Bull. Soc. Chim.*, 1955, **6**, 767, et 1393.
- [47] F. WINTERNITZ et C. BALMOSSIÈRE. — *Ibid.*, 1958, 669.
- [48] A.-J. BIRCH et R. ROBINSON. — *J. Chem. Soc.*, 1944, 503.
- [49] P.-C. MUKHERJI. — *Science and Culture.*, 1947, **13**, 39. *Chem. Abs.*, 1948, **42**, 2957.
- [50] P.-C. MUKHERJI. — *J. Indian Chem. Soc.*, 1948, **25**, 373. *Chem. Abs.*, 1949, **43**, 2200.
- [51] L.-F. FIESER et H.-L. HOLMES. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, **58**, 2319.

- [52] W.-V. SOWINSKI. — *Ber.*, 1891, **24**, 2354.
- [53] E.-A. BRAUDE et E.-H. EVANS. — *J. Chem. Soc.*, 1955, 3337.
- [54] S. SWANINATHAN et M.-S. NEWMAN. — *Tetrahedron*, 1958, 88.
- [55] I.-N. NAZAROV et I.-A. GURVICH. — *J. Gen. Chem., U.R.S.S.*, 1955, **25**, 1677.
- [56] C.-D. HURD et R.-E. CHRIST. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 118.
- [57] M.-W. GOLDBERG et R. AESCHBACHER. — *Helv. Chem. Act.*, 1939, **22**, 1185.
- [58] F.-F. BLICKE et C.-E. MAXWELL. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 1780.
- [59] BASSILIO et SALEM. — *Bull. Soc. Chim.*, 1952, 586.
- [60] Organic Synthèses, Wiley and Sons, New-York, vol. 32, p. 97.
- [61] E.-A. BRAUDE et J.-A. COLES. — *J. Chem. Soc.*, 1950, 2014.
- [62] E.-A. BRAUDE et J.-A. COLES. — *Ibid.*, 1952, 1430.
- [63] E.-A. BRAUDE et J.-A. COLES. — *Ibid.*, 1953, 2209.
- [64] H.-E. UNGNADE et F.-V. MORISS. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 2112.
- [65] C. DJERASSI et C.-R. SCHOLTZ. — *J. Org. Chem.*, 1949, **14**, 660.
- [66] Organic Syntheses, Wiley and Sons, New-York, Coll. Vol. II, p. 425.
- [67] M.-S. NEWMAN et T.-J. O'LEARY. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 258.
- [68] R.-E. MARKER, H.-R. CROOKS et R.-B. WAGNER. — *Ibid.*, 1942, **64**, 210, 817.
- [69] P.-L. JULIAN et W.-J. KARPEL. — *Ibid.*, 1950, **72**, 362.
- [70] B. TCHOUBAR et O. SACKUR. — *C. R. Acad. Sci.*, 1939, 208, 1020.
- [71] B. TCHOUBAR et M. KOPP. — *Bull. Soc. Chim.*, 1952, **19**, 84.
- [72] B. TCHOUBAR. — *Ibid.*, 1955, **22**, 1363.
- [73] BRUN. — *Thèse, Montpellier*, 1958.
- [74] BRAND et HORN. — *J. Prakt. Chem.*, 1927, **115**, 374.
- [75] A. COHEN. — *J. Chem. Soc.*, 1935, 429.
- [76] R. ROBINSON et E. SCHLITTLER. — *Ibid.*, 1935, 1288.
- [77] A. BUTENANDT et G. SCHRAMM. — *Ber.*, 1935, **68**, 2083.
- [78] L. LONG et A. BURGER. — *J. Org. Chem.*, 1941, **6**, 852.
- [79] W.-C. DAUBEN et K.-A. SAEGBARTH. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 1853.
- [80] C.-C. PRICE, H.-I. ENOS et W. KAPLAN. — *Ibid.*, 1947, **69**, 2261.
- [81] F.-G. YOUNG, F.-C. FROSTICK, J.-J. SANDERSON et C. HAUSER. — *Ibid.*, 1950, **72**, 3635.
- [82] N.-J. LIONARD et F.-H. OWENS. — *Ibid.*, 1958, **80**, 6039.
- [83] SCHROETER. — *Ann. Chem.*, 1922; **426**, 119.
- [84] V.-C.-E. BURNOP, G.-H. ELLIOTT et R.-P. LINSTED. — *J. Chem. Soc.*, 1940, 727.
- [85] W.-F. BACHMANN et J.-M. CHEMERDA. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1468.
- [86] E. SWENK et D. PAPA. — *Ibid.*, 1945, **67**, 1433.
- [87] G. STORK. — *Ibid.*, 1947, **69**, 576.
- [88] C. BALMOSSIÈRE. — *Thèse Doct. ès-Sciences physiques, Montpellier*, 1957, p. 35.
- [98] J.-W. COPENHAVER. — *Br. U.S.A.* 2.586.305 et 2.586.306 (1949) et *Chem. Abs.*, 1953, **47**, 2212.
- [90] R.-I. HOAGLIN et D.-H. HIRSH. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 3469.

- [91] O. ISLER, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RUEGG et P. ZELLER. — *Helv. Chem. Act.*, 1956, **39**, 249.
- [92] Methoden der Org. Chemie, Houben-Weyl, 4^e édition, T. VII, p. 202.
- [93] M. MONTAVON, H. LINDLAR, R. MARBET, R. RUEGG, G. RYSER, G. SAUCY, P. ZELLER et O. ISLER. — *Helv. Chem. Act.*, 1957, **40**, 1250.
- [94] F. WINTERITZ et J. DIAZ. — *Bull. Soc. Chim.*, 1958, 919.
- [95] A. ROBINS et J. WALKER. — *J. Chem. Soc.*, 1952, 642.
- [96] H. LINDLAR. — *Helv. Chem. Act.*, 1952, **36**, 1952.
- [97] M.-C. CHACO, B.-H. IYER. — *Current Sci. (Indian)* 1953, **22**, 240, *Chem. Abs.* 1954, **48**, 2614.
- [98] K. DIMROTH. — *Ber.*, 1938, **71**, 1333.
- [99] A.-J. BIRCH et R. ROBINSON. — *J. Chem. Soc.*, 1944, 503.
- [100] E. BUCHTA et H. BAYER. — *Ann. Chem.*, 1953, **580**, 117.
- [101] E. DANE, O. HOSS, A.-W. BINDSEIL et J. SCHMITT. — *Ibid.*, 1937, **532**, 39 et E. DANE, O. HOSS, EDER, J. SCHMIDT et SCHON. — *Ibid.*, 1938, **536**, 183.
- [102] M.-W. GOLDBERG et P. MÜLLER. — *Helv. Chem. Act.*, 1940, **23**, 831.
- [103] W.-E. BACHMANN et J.-M. CHEMERDA. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1468, et W.-E. BACHMANN et CONTROULIS. — *Ibid.*, 1951, **73**, 2636.
- [104] I.-N. NAZAROV et KOTLYAREVSKU. — *Bull. Acad. Sci. U.S.S.R.*, 1953, 1100.
- [105] GOLDBERG et SCOTT. — *U.S.P.*, 2.524.787.
- [106] P.-A. ROBINS et J. WALKER. — *J. Chem. Soc.*, 1956, 3249.
- [107] H. NORMANT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1957, 728.
- [108] H. NORMANT et P. MAITTE. — *Ibid.*, 1956, 951.
- [109] I.-N. NAZAROV, I.-V. TORGOV et G.-P. VERKHOLETOVA. — *Proc. Acad. Sciences U.S.S.R.*, 1957, 167.
- [110] I.-N. NAZAROV, G.-P. VERKHOLETOVA, S.-N. ANACHENKO, I.-V. TORGOV et G.-V. ALEXANDROVA. — *J. Gen. Chem. U.R.S.S.*, 1956, **26**, 1667.
- [111] A. SERINI, W. LOGEMANN et W. HILDEBRAND. — *Ber.*, 1939, **72**, 391.
- [112] I.-N. NAZAROV, Z.-A. KRASNAIA et V.-P. VINOGRADOV. — *J. Gen. Chem. U.R.S.S.*, 1958, **28**, 451.
- [113] T.-I. JACOBS, R. CRAMER et J.-E. HANSON. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 223.
- [114] A.-E. FAVORSKIÏ et M.-F. SHOSTAKOVSKIÏ. — *J. Gen. Chem. U.R.S.S.*, 1943, **13**, 1 à 20.
- [115] A.-E. FAVORSKIÏ et M.-N. SHCHUKINA. — *J. Gen. Chem. U.R.S.S.*, 1945, **15**, 385, et *Chem. Abs.*, 1946, **40**, 4347.
- [116] A.-E. FAVORSKIÏ et M.-N. SHCHUKINA. — *J. Gen. Chem. U.R.S.S.*, 1945, **15**, 394, et *Chem. Abs.*, 1946, **40**, 4657.
- [117] G. EGLINTON, R.-H. JONES, B.-L. SHAW et M.-C. WHITING. — *J. Chem. Soc.*, 1954, 1860.
- [118] J.-F. ARENS. — *Rec. Tr. Chim. Pays-Bas.*, 1955, **74**, 271.
- [119] J.-C.-W. POSTMA et J.-F. ARENS. — *Rec. Tr. Chim. Pays-Bas.*, 1956, **75**, 1385.
- [120] N.-A. PREOBRAZHENSKII et V.-V. SHOKINA. — *J. Gen. Chem. U.R.S.S.*, 1945, **15**, 65, *Chem. Abs.* 1946, **40**, 1793.
- [121] J.-F. ARENS et D.-A. VAN DORP. — *Chem. Abs.*, 1949, **43**, 5418.

- [122] I. HEILBRON, E.-R.-H. JONES, H. JULIA et B.-C. WEEDON. — *J. Chem. Soc.*, 1949, 1823.
- [123] J.-F. ARENS et D.-A. VAN DORP. — *Nature*, 1947, **160**, 189.
- [124] D.-A. VAN DORP, S.-A. PILFOGEL, W.-J. VAN DER BURG et C.-M. SIEGMANN. — *Rec. Tr. Chim. Pays-Bas*, 1958, **77**, 157.
- [125] I.-H. SARETT, G.-E. ARTH, R.-M. LUKES, R.-E. BEYLER, G.-I. POOS, W.-F. JOHNS, J.-M. CONSTANTIN. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 4977.
- [126] G.-E. ARTH, G.-I. POOS, R.-M. LUKES, F.-M. ROBINSON, W.-F. JOHNS, M. FEURER et L.-H. SARETT. — *Ibid.*, 1954, **76**, 1715.
- [127] N. MILAS et C.-P. PRIESING. — *Ibid.*, 1958, **80**, 2189.
- [128] H. HEUSSER, K. EICHENBERGER et P.-A. PLATTNER. — *Helv. Chim. Acta*, 1950, **33**, 370, et 1088.
- [129] E. BUCHTA, M. KLISCH, S. MAIER et H. BAYER. — *Ann. Chem.*, 1952, **576**, 7.
- [130] H.-C. BROWN et A. TSUKAMOTO. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 502.
- [131] R.-A. BOISSONAS. — *Helv. chim. Acta*, 1951, **34**, 874.
- [132] R.-A. BOISSONAS. — *Ibid.*, 1952, **36**, 2229.
- [133] J. HEER et K. MIESCHER. — *Ibid.*, 1948, **31**, 229.
- [134] R. WAGNER et H. ZOOK. — *Synthetic Organic Chemistry*, J. Wiley and Sons, 1953, p. 549.
- [135] A.-L. WILDS, L.-W. BECK, W.-J. CLOSE, C. DJERASSI, J.-A. JOHNSON, J.-T.-L. JOHNSON et C.-H. SHUNK. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 1985.
- [136] P.-Z. BEDOUKIAN. — *Ibid.*, 1944, **66**, 1325.
- [137] P.-Z. BEDOUKIAN. — *Ibid.*, 1945, **67**, 1430.
- [138] B.-H. GWYNN et E.-F. DEGERING. — *Ibid.*, 1942, **64**, 2216.
- [139] J. HUGH et J. HAGEMAYER. — *Br. U.S.A.*, 2.521.913. (1950); *Chem. Abs.*, 1951, **45**, 1159.
- [140] C. DJERASSI et C.-T. LENK. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 1722.
- [141] MORTON et GOUVELA. — *J. Chem. Soc.*, 1934, 916.
- [142] R.-B. WOODWARD. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 72.
- [143] K. BOWDEN et E.-A. BRAUDE. — *J. Chem. Soc.*, 1952, 1068.
- [144] O. GRUMMITT et F.-J. CHRISTOPH. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 3479.
- [145] HUCKEL et BRINKMANN. — *Ann. Chem.*, 1925, **441**, 21.
- [146] D. BIQUARD. — *C. R. Acad. Sci.*, 1938, **207**, 1415.
- [147] I.-N. NAZAROV, I.-V. TORGOV et M.-V. KUVARZINA. — *J. Gen. Chem. U.R.S.S.*, 1952, **22**, 220. *Chem. Abs.*, 1952, **46**, 11122.
- [148] P.-A. ROBINS et J. WALKER. — *J. Chem. Soc.*, 1952, 642, et *ibid.*, 1954, 3960.
- [149] M.-P. CAVA et M.-J. MITCHELL. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 5411.
- [150] P.-A. ROBINS et J. WALKER. — *J. Chem. Soc.*, 1959, 237.
- [151] P.-A. ROBINS et J. WALKER. — *Ibid.*, 1956, 3260.
- [152] L.-F. FIESER et J.-E. HERZ. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 121.
- [153] E.-M. CHAMBERLIN, M.-V. RUYLE, A.-E. ERICKSON, J.-M. CHERMERDA, L.-M. ALIMINOSA, R.-L. ERICKSON, G.-F. SITA et M. TISHLER. — *Ibid.*, 1951, **73**, 2396.
- [154] L.-F. FIESER, J.-E. HERZ et WEI-YUAN-HUANG. — *Ibid.*, 1951, **73**, 2397.
- [155] J.-E. PAGE. — *J. Chem. Soc.*, 1955, 2017.

- [156] P.-T. HERZIG et M. EHRENSTEIN. — *J. Org. Chem.*, 1951, **16**, 1050.
 - [157] R.-B. WOODVARD, R.-H. EASTMAN. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 674.
 - [158] K. ALDER, M. SCHUMACHER. — *Ann. Chem.* 1949, **564**, 96.
 - [159] FLAIG. — *Ibid.* 1950, **568**, 1.
 - [160] INHOFFEN, HEIMANN, TROSIEN, MUXFELDT et KRAMER. — *Ber.*, 1957, **90**, 187.
 - [161] LANGENBECK. — *Ber.*, 1942, **75**, 235.
 - [162] J. SOULIER, — *Thèse Doct. ès-Sciences physiques, Montpellier*, 1959, 30.
 - [163] I.-N. NAZAROV, S.-I. ZAVIAIOV, M.-S. BURMISTROVA, I.-A. GURVICH et L.-I. SCHOMONINA. — *J. Gen. Chem. U.R.S.S.*, 1956, **26**, 465.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11

PREMIÈRE PARTIE

Synthèses de l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphtalène et de l'acétyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphtalène	17
I. Synthèses de l'acétyl-1 dihydro-3,4 naphtalène	17
II. Synthèse de l'acétyl-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphtalène ...	24
Synthèse de l'aldéhyde méthoxy-6 tétralylidène-1 acétique	28

DEUXIÈME PARTIE

Synthèse diénique de produits polycycliques	41
I. — Préparation d'acétoxy-diènes de la série hydronaphtalénique	41
II. — Condensation de l'(acétoxy-1 vinyl)-1 dihydro-3,4 naphtalène avec la benzoquinone	44
III. — Condensation de l'(acétoxy-1 vinyl)-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphtalène avec la quinone	48
IV. — Condensation de l'(acétoxy-2 vinyl)-1 méthoxy-6 dihydro-3,4 naphtalène avec la benzoquinone	49
V. — Condensations avec l'anhydride maléique	52
CONCLUSION	55
PARTIE EXPÉRIMENTALE	57
BIBLIOGRAPHIE	87

DEUXIÈME THÈSE :

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Vu et approuvé :
Montpellier, le 24 juin 1960.

*Le Doyen
de la Faculté des Sciences de Montpellier :*

P. MATHIAS.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 24 juin 1960.

*Le Recteur
de l'Académie de Montpellier :*

G. RICHARD.

Dépôt légal 1960, 3^e trimestre, N° 437.